Quantitative immunologische Serumproteinbestimmung

Methodik und ihre Anwendung bei der Untersuchung von Paraproteinämien

Berthold Bauer

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0014

Aus der I.Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.H. Schwiegk

QUANTITATIVE IMMUNOLOGISCHE SERUMPROTEINBESTIMMUNG

Methodik und ihre Anwendung bei der Untersuchung von Paraproteinämien

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Berthold Bauer
aus München

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter : Priv.Doz.Dr.A.Fateh-Moghadam

Mitberichterstatter : Prof.Dr.H.Schwiegk

Dekan : Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	E I N L E I T U N G	1
2	F R A G E S T E L L U N G	3
2.1	METHODIK	3
2.1.1	Partigen-Platten	3
2.1.2	Tripartigen-Platten	3
2.1.3	Immunoplates	3
2.2	SERUMPROTEINBESTIMMUNGEN BEI PARAPROTEINÄMIEN	4
3	U N T E R S U C H U N G S G U T	4
4	M E T H O D I K	5
4.1	PRINZIP DER METHODE	5
4.2	BESCHICKUNG DER PLATTEN	5
4.2.1	Partigen	5
4.2.2	Tripartigen und Immunoplates	6
4.3	KONZENTRATION DER ANTIGENLÖSUNGEN	6
4.3.1	Partigen	6
4.3.2	Tripartigen	6
4.3.3	Immunoplates	7
4.4	AUSWERTUNG	7
4.4.1	Diffusionszeit	7
4.4.1.1	Partigen und Tripartigen	7
4.4.1.2	Immunoplates	7
4.4.2	Graphisches Verfahren	7
4.4.3	Rechnerisches Verfahren	8
4.4.3.1	Rechnerische Auswertung von Partigen-und Tripartigenplatten	8
4.4.3.1.1	Messung der Präzipitate	8
4.4.3.1.2	Berechnung der Regressionsgeraden,des Korrelationskoeffizienten und der Patientenserum-Konzentrationen	8
4.4.3.2	Rechnerische Auswertung von Immunoplates	9
4.4.3.2.1	Messung der Präzipitate	9
4.4.3.2.2	Berechnung der Regressionsgeraden,des Korrelationskoeffizienten und der Patientenserum-Konzentrationen	9

4.5	STATISTISCHE BERECHNUNGEN	11
5	E R G E B N I S S E	12
5.1	ZUR METHODIK DER QUANTITATIVEN SERUM-PROTEINBESTIMMUNG	12
5.1.1	Partigen- und Tripartigen-Platten	12
5.1.1.1	Messbereiche	12
5.1.1.2	Individuelle Meßstreuung	14
5.1.1.3	Vergleich von Meßmethoden	16
5.1.1.4	Präzision bei Anwendung verschiedener Auswerteverfahren	16
5.1.1.5	Präzision der Regressionsgeraden	16
5.1.1.6	Präzision der Methode	17
5.1.2	Immunoplates	2o
5.2	BEFUNDE BEI NORMALPERSONEN	26
5.2.1	Immunglobuline	26
5.2.2	Transferrin, α_2-Haptoglobin, Coeruloplasmin, α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin, β_{1A}-Globulin, Albumin	27
5.3	BEFUNDE BEI PARAPROTEINÄMIEN	27
5.3.1	Immunglobuline und "Paraprotein"	27
5.3.1.1	IgG-Paraproteinämie	29
5.3.1.2	IgA-Paraproteinämie	31
5.3.1.3	IgM-Paraproteinämie	33
5.3.1.4	Bence-Jones-Plasmocytom	34
5.3.1.5	Beziehung zwischen der Verminderung der normalen Immunglobuline und der Höhe des Paraproteinspiegels	39
5.3.1.6	Antikörpermangelsyndrom(AMS)und seine Beziehung zur Verminderung der normalen Immunglobuline	4o
5.3.2	Übrige Serumproteine	42
5.3.2.1	Transferrin	42
5.3.2.2	Coeruloplasmin	42
5.3.2.3	α_2-Haptoglobin	45
5.3.2.4	α_1-Antitrypsin	46
5.3.2.5	β_{1A}-Globulin	46
5.3.2.6	α_2-Makroglobulin	46
6	D I S K U S S I O N D E R E R G E B - N I S S E	52

7 ZUSAMMENFASSUNG 59

8 LITERATURVERZEICHNIS 62

1.E I N L E I T U N G

Mit der Einführung der Papierelektrophorese in das klinische Labor durch GRASSMANN,HANNIG und KNEDEL 195o(35)wurde es erstmals ermöglicht genau und relativ leicht Serumproteinveränderungen zu erkennen.Später wurde die elektrophoretische Proteinfraktionierung durch Einführung der Cellulose-Acetat-Folien(CAF)als Trägermedium weiter vereinfacht und es wurde außerdem eine bessere Trennung der einzelnen Fraktionen erreicht.Diese elektrophoretischen Verfahren auf den verschiedenen Trägermedien gestatteten jedoch nicht die einzelnen Proteine zu differenzieren,da mit diesen Metheden nur eine Auftrennung des Serums in verschiedene, aus heterogenen Eiweißkörpern zusammengesetzte,Fraktionen zu erreichen ist.

Erst durch die Anwendung der von GRABAR und WILLIAMS 1953 (34) beschriebenen Immunelektrophorese war es möglich geworden mehr als 3o Serumproteine zu identifizieren und ihre Menge semiquantitativ zu bestimmen.Eine quantitative Bestimmung ist aufgrund von Schwankungen in der Antikörpermenge,Serummenge und Agarschichtdicke nicht möglich.Die Bedeutung der Immunelektrophorese liegt in der Erkennung von Defektpathoproteinämien wie Antikörpermangelsyndrom und isoliertes Fehlen eines Proteins(z.B.Morbus Wilson, A-Transferrinämie,isoliertes Fehlen eines Immunglobulins), sowie von Paraproteinämien.Besonders letztere sind erst nach Einführung der Immunelektrophorese mit genügender Genauigkeit zu diagnostizieren.

Die Entwicklung verschiedener quantitativer immunologischer Techniken brachte die klinische Proteinchemie einen großen Schritt voran,denn diese gestatten bei relativ einfacher Durchführung eine Vielzahl von Proteinen aufgrund ihrer immunologischen Individualität zu differenzieren und mengenmäßig genau zu erfassen.

Im klassischen quantitativen Präzipitintest nach HEIDELBERGER und KENDALL(Übersicht bei 26) wird mit der Mikro-Kjeldahl-Methode über den Stickstoffgehalt das Immunpräzipitat quantitativ gemessen.Obwohl diese Methode besonders

genaue Bestimmungen erlaubt,ist sie wegen ihrer schwierigen Handhabung und den großen benötigten Reagenzmengen für das klinische Routinelabor nicht geeignet.
Eine weitere quantitative immunologische Methode ist die einfache lineare Immunodiffusion nachOUDIN(72).Dabei wird in einem Reagenzröhrchen antiserumhaltiges Agargel mit Antigenlösung überschichtet.Antigen und Antikörper diffundieren senkrecht zur Grenzfläche und bilden beim Zusammentreffen ein Präzipitat.Die Leitkante des,von der Grenzfläche aus wachsenden Präzipitats wandert in Abhängigkeit vom Verhältnis der Antigen- und Antikörperkonzentration.
Die Vorzüge von Elektrophorese und Immunodiffusion verbindet die Elektroimmunodiffusion nach LAURELL(26).Bei dieser Methode handelt es sich um eine elektrophoretisch forcierte einfache Immunodiffusion,die hauptsächlich linear stattfindet.
All diese immunologischen Methoden konnten sich jedoch im Routinebetrieb nicht durchsetzen,da sie entweder wegen umständlicher Handhabung oder hohem Materialaufwand oder langer Diffusionszeit nicht geeignet waren.Die weiteste Verbreitung hat die erstmals von MANCINI,VAERMAN,CARBONARA und HEREMANS 1963 (62,63)beschriebene einfache radiale Immunodiffusion gefunden, die in ihren zwei Modifikationen nach MANCINI und nach FAHEY(23) die Vorzüge von einfacher Handhabung,geringem Materialaufwand, nicht zu langer Diffusionszeit und exakten Meßergebnissen verbindet.
Schon bald nach der Einführung untersuchten verschiedene Autoren zuerst die Immunglobuline und dann zum Teil auch die anderen Serumproteine bei verschiedenen Erkrankungen(Antikörpermangelsyndrom,Lebererkrankungen,rheumatische Erkrankungen,Paraproteinämien,maligne Tumoren,verschiedene Hauterkrankungen etc.). Die Angaben über die Methodik und die Fehlerbreite bei Verwendung handelsüblicher Platten,sowie über die Serumproteinveränderungen bei Paraproteinämien sind in der Literatur nicht immer einheitlich.In dem ersten Teil der Arbeit soll deshalb anhand unserer Erfahrungen zur Methodik der einfachen radialen Immunodiffusion nach MANCINI und nach FAHEY Stellung genommen werden.Im zweiten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der Serumproteinbestimmungen bei einer repräsentativen Anzahl von Paraproteinämien dargestellt.

2.F R A G E S T E L L U N G

Im Einzelnen soll anhand der Bestimmungen von 9 Serumproteinen (IgG,IgA,IgM,Transferrin,α_2- Haptoglobin,Coeruloplasmin,α_2-Makroglobulin,α_1- Antitrypsin,β_{1A}-Globulin)zu den folgenden Fragen Stellung genommen werden :

2.1 METHODIK :

I.PARTIGEN-Platten :

1.)In welchem Konzentrationsbereich besteht eine lineare Beziehung zwischen der Antigenkonzentration und dem quadrierten Durchmesser bzw.der Präzipitatfläche.

2.)Wie groß ist der Meßfehler bei Ableseung der Präzipitatdurchmesser durch verschiedene Personen.

3.)Wie groß ist der Meßfehler bei Verwendung verschiedener Meßmethoden(Lupe,Meßschablone,Meßmikroskop).

4.)Welches Auswertungsverfahren weist die geringsten Fehler auf und liefert die reproduzierbarsten Werte.

5.)Sind die für eine Platte berechneten Regressionsgeraden auch für andere Platten des gleichen Proteins verwendbar.

6.)Wie groß ist der Gesamtfehler,die Verdünnungsfehler miteingeschlossen,des von uns verwendeten Verfahrens.

II.TRIPARTIGEN-Platten :

Wie genau stimmt die für die Platten mitgelieferte Regressionsgerade mit einer nach Standardpunkten berechneten überein.

III.IMMUNOPLATES :

Wie präzise ist die Methode und wie gut läßt sie sich mit auf PARTIGEN- und TRIPARTIGEN-Platten gewonnenen Ergebnissen vergleichen.

2.2 SERUMPROTEINBESTIMMUNGEN BEI PARAPROTEINÄMIEN :

1.)Wie verhalten sich die"normalen" polyclonalen Immunglobuline bei den verschiedenen Paraproteinämien.

2.)Besteht ein Zusammenhang zwischen Schwer-und Leichtkettentyp des Paraproteins und dem Grad der Verminderung der "normalen" Immunglobuline.

3.)Besteht ein Zusammenhang zwischen der Infektneigung und dem Grad der Verminderung der "normalen" Immun - globuline.

4.)Besteht eine Korrelation zwischen der Konzentration des Paraproteins und der Verminderung der"normalen" Immunglobuline.

5.)Besteht eine Korrelation zwischen den Konzentrationen der beiden(IgG,IgA,IgM-Paraproteinämie) bzw.der drei (Bence-Jones-Paraproteinämie) "normalen"Immunglobulinen.

6.)Wie Verhalten sich die Serumproteine Transferrin,Coeruloplasmin,α_2 -Haptoglobin,α_2 -Makroglobulin,β_{1A}-Globulin und α_1 -Antitrypsin bei den verschiedenen Paraproteinklassen.

3. U N T E R S U C H U N G S G U T

Wir untersuchten 135 Patienten mit Paraproteinämie,die mit wenigen Ausnahmen in der I. und II.Medizinischen Klinik der Universität München stationär behandelt wurden.Die genaue Zahl der Patienten,die für die einzelnen Untersuchungen zur Verfügung standen,ihre klinische sowie immunologische Diagnose,Alter und Geschlecht gehen aus den Tabellen 7-1o und 13-16 hervor.
Außerdem untersuchten wir für die Normalwertangaben die Seren von 26 klinisch gesunden 2o-4ojährigen Personen(Studenten und Klinikangehörige).

4. METHODIK :

4.1 PRINZIP DER METHODE :

Bei der einfachen radialen Immunodiffusionsmethode diffundieren die in der Untersuchungsprobe enthaltenen Antigenmoleküle radial von einem zylinderförmigen Startloch aus in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agargelschicht. Dabei bildet sich durch Antigen-Antikörper-Reaktion ein Präzipitatzylinder. Die Diffusionsgeschwindigkeit und damit die Geschwindigkeit mit der sich ein meßbares Präzipitat ausbildet ist abhängig von der Reaktionstemperatur und von der Molekülgröße des Antigens. Bei der Methode nach MANCINI (5,62,63) (handelsübliche PARTIGEN^{+}- und TRIPARTIGEN^{+}-Platten) bedient man sich zur Auswertung der Tatsache, daß nachdem die terminale Präzipitatfläche (F_p) erreicht ist zwischen ihr bzw. ihrem quadrierten Durchmesser (d^2) und der Antigenkonzentration eine lineare Beziehung besteht.

$$F_p \text{ bzw. } d^2 = A + B \cdot Q_{Ag}$$

In dieser Gleichung ist A der Ordinatenabschnitt, B die Steigung der Geraden und Q_{Ag} die Antigenkonzentration.
Bei der Modifikation nach FAHEY (23) (handelsübliche IMMUNOPLATES^{++}) bedient man sich der Tatsache, daß bei noch nicht abgeschlossener Diffusion der Logarithmus der Antigen-Konzentration in linearer Beziehung zum einfachen Präzipitatdurchmesser steht.

$$d = A + B \cdot \log Q_{Ag}$$

Für die quantitativen Bestimmungen in der vorliegenden Arbeit wurden sowohl PARTIGEN- und TRIPARTIGEN-Platten als auch IMMUNOPLATES verwendet.

4.2 BESCHICKUNG DER PLATTEN :

4.2.1 Partigen :

In die einzelnen Antigenreservoirs wurde mittels Mikrolitersprtze (HAMILTON) mit aufgesetzter Volumendosierungsvorrichtung exakt o,oo2 ml Standardproteinlösung bzw. zu untersuchendes Serum eingefüllt. Die äußerst genaue Einfüllung ist für die Genauigkeit der Bestimmung von größter Bedeutung.

+ Fa. Behringwerke AG, Marburg/Lahn

4.2.2 Tripartigen und Immunoplates :

Bei diesen Platten wurde zur Beschickung wie oben verfahren nur betrug die Einfüllmenge o,oo5 ml.

4.3 KONZENTRATION DER ANTIGENLÖSUNGEN :

4.3.1 Partigen :

Bei diesen Platten verwendeten wir folgende Serum-bzw.Standardkonzentrationen:
Albumin 15-4o mg%,α_1 -Antitrypsin lo-4o mg%, α_2-Haptoglobin lo-6o mg%, α_2-Makroglobulin 15-8o mg%,Coeruloplasmin 5-2o mg%, Transferrin 15-4o mg%,β_{1A} -Globulin 5-4o mg%,IgG lo-5o mg%, IgA lo-4o mg%, IgM 5-3o mg%.
Als Standardserum verwendeten wir stabilisiertes Standardhumanserum der Fa.Behringwerke.Für die Aufstellung der Bezugskurve ist wesentlich,daß die gewählten Konzentrationen(Referenzseren)in einem relativ engen und niedrigen Bereich liegen,da nur für eine kleine Strecke die Beziehung zwischen Konzentration und dem gemessenen Durchmesser als linear angesehen werden kann.Die zu untersuchenden Seren müssen so verdünnt werden,daß sie zwischen,oder nur ganz geringgradig außerhalb der äußersten Referenzpunkte liegen.Unsere Patientenseren wurden anhand der CAF - und immunelektrophoretischen Befunde nach obigen Gesichtspunkten verdünnt.
Für die Normalseren waren folgende Verdünnungen am besten geeignet:
Albumin 1:loo,α_1-Antitrypsin 1:7, α_2-Haptoglobin 1:4,α_2-Makroglobulin 1:5,Coeruloplasmin 1:3,Transferrin 1:5,β_{1A}-Globulin 1:3, IgA 1:5,IgM 1:4, IgG 1:40.
4.3.2 Tripartigen-Platten

Bei diesen Platten hielten wir die vom Hersteller für die Gültigkeit der Eichgeraden und Konversionstabelle angegebenen Konzentrationsgrenzen ein.Als Standardseren verwendeten wir entweder stabilisiertes Standardhumanserum oder speziellen TRIPARTIGEN-Standard.

4.3.3 Immunoplates

Wir verwendeten die vom Hersteller mitgelieferten Standardseren und verdünnten die Untersuchungsproben so,daß sie zwischen den äußersten Referenzpunkten lagen.Im einzelnen waren es folgende Konzentrationsbereiche :
Albumin 18-71o mg%,α_2-Makroglobulin 65-39o mg%,β_{1A}-Globulin 6o-36o mg%,Transferrin 8o-44o mg%,Coeruloplasmin 9,5-55 mg%, IgG 28o-2ooo mg%,IgA 6o-4oo mg%,IgM 18-13o mg%.

4.4 AUSWERTUNG :

4.4.1 Diffusionszeit :

4.4.1.1 Partigen und Tripartigen :

Die Diffusionszeit betrug 24-48 Stunden;für die Makroglobuline IgM und α_2-Makroglobulin 48-7o Stunden.

4.4.1.2 Immunoplates :

Bei dieser Methode wird wie oben beschrieben nicht der Endpunkt der Diffusion abgewartet sondern schon vorher abgelesen.Deshalb ist es notwendig immer nach genau gleichen Zeiten die Ablesung vorzunehmen um vergleichbare Parameter zu erhalten.Wir hielten die von Hersteller angegebenen Zeiten genau ein.Diese betragen im einzelnen für:
Albumin,Transferrin und IgG 4 Stunden bei 37-4o°C in einer feuchten Kammer.
β_{1A}-Globulin,α_2-Makroglobulin,Coeruloplasmin,IgA und IgM 16 Stunden bei Zimmertemperatur (2o-25°C) in einer feuchten Kammer.

4.4.2 Graphisches Verfahren :

Üblicherweise trägt man den einfachen oder quadrierten Durchmesser der Standardproteinpräzipitate auf linearem mm-Papier gegen die zugehörigen Antigen-Konzentration auf(Methode nach MANCINI).Bei der Methode nach FAHEY trägt man den einfachen Durchmesser gegen den Logarithmus der Antigenkonzentration auf.Durch die so erhaltenen Standardpunkte wird eine"von Auge" angepaßte Eichgerade gelegt,an der die untersuchten Proteinlösungen abgelesen werden können.

4.4.3 Rechnerisches Verfahren:
Die mehr oder weniger subjektive Anpassung der Eichgeraden an die Standardpunkte läßt sich durch Berechnung einer linearen Regressionsgeraden für diese Punkte nach dem Prinzip der kleinsten Abweichungsquadrate wesentlich verbessern.

4.4.3.1 Rechnerische Auswertung von PARTIGEN-und TRIPARTIGEN-platten :

4.4.3.1.1 Messung der Präzipitate :

Um Meßfehler(z.B.durch unterschiedliche Lochdurchmesser)auszuschalten,Verwenden wir zur Aufstellung der Eichgeraden die terminale Präzipitationsfläche(F_p)(53,54),die wir aus je drei Meßwerten von zwei aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern mit Hilfe eines Meßkomperators+ mit Dunkelfeldeinrichtung ermitteln.Es werden die Teilstrecken a,b und c sowie a',b'und c' (Abb.1a) gemessen und in ein Auswerteformular eingetragen. Ebenso werden die Präzipitate der Patientenseren ausgemessen. In das Auswerteformular werden anschließend noch die Standard-Konzentrationen,die Patientenseren-Verdünnungen und die Chargennummer der Platte eingetragen.

4.4.3.1.2 Berechnung der Regressionsgeraden,des Korrelationskoeffizienten und der Patientenseren-Konzentrationen.

Aus den Teildurchmessern der 3-4 Standardpräzipitate werden pro Präzipitat zwei Flächenwerte(F_p)berechnet,gemittelt und zusammen mit den zugehörigen Standardkonzentrationswerten zur Berechnung der Regressionsgeraden verwendet.Die Kennwerte der Regressionsgleichung A(Ordinatenabschnitt)und B(Steigung)werden errechnet.Als Maß der Genauigkeit,mit der die zur Auswertung verwandten Standardpunkte und die Regressionsgerade streuen,beurteilen wir die Höhe des Korrelationskoeffizienten r,der mindestens einen Wert von o,95,besser o,98 und mehr haben sollte, sowie den Grad der Konzentrationsabweichung des Standardwertes bei Verwendung des nicht an die Regressionsgerade angepaßten Flächenwertes.Je größer der Wert r ist,desto geringer ist die Abweichung vom erwarteten Konzentrationswert.
Die genannten Berechnungen(Abb.1a) wurden mit einem von uns entwickelten Programm auf einem OLIVETTI-Tischkomputer P lol durchgeführt.Dabei werden die ermittelten Kennwerte der Regres-

---

+ Fa.Leitz

sionsgleichung A und B zur Berechnung von Ordinatenbeispielen (Patientenseren)gespeichert.Für jede beliebige Präzipitatfläche eines Patientenserums kann dann die Konzentration direkt berechnet,mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert und ausgedruckt werden.
Das Auswerteformular wird zusammen mit dem Komputerstreifen zur Dokumentation abgeheftet.

4.4.3.2 Rechnerische Auswertung von IMMUNOPLATES :

4.4.3.2.1 Messung der Präzipitate:

Die Messung für Standardseren und Patientenseren erfolgt mittels Meßkomparator mit Dunkelfeldeinrichtung.Es werden pro Präzipitat zwei aufeinander senkrecht stehende Durchmesser ausgemessen und mit zugehöriger Standardkonzentration bzw.Patientenserumverdünnung in ein Auswerteformular eingetragen.

4.4.3.2.2 Berechnung der Regressionsgeraden,des Korrelationskoeffizienten und der Patientenserumkonzentration.

Zuerst werden die drei Standardkonzentrationen logarithmiert und die Logarithmen zusammen mit den gemittelten zugehörigen Durchmessern zur Aufstellung der Regressionsgeraden verwandt. Die Beurteilung der Genauigkeit anhand des Korrelationskoeffizientenwird wie unter 4.4.3.1.2 beschrieben vorgenommen. Die Berechnungen(Abb.1b)wurden mit eigenen Programmen zur Logarithmierung und Entlogarithmierung sowie zur Ermittlung der Regressionsgeraden und des Korrelationskoeffizienten durchgeführt.Anhand der vom Computer gespeicherten Kennwerte A und B wird für jeden Präzipitatdurchmesser der Patientenseren sofort die logarithmische Konzentration berechnet.Diese muß in einem weiteren Schritt entlogarithmiert und eventuell mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\Sigma x^2 - N\bar{x}^2)(\Sigma y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

$-1 \leq r \leq 1$

Standardgerade (lin. Regressionsgerade)

$y = A + Bx$ (y: Präzip Fläche in mm^2; x: Konzentr. in mg%)

$A = \bar{y} - B\bar{x}$

$B = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\Sigma x^2 - N\bar{x}^2}$

$x = -\frac{A}{B} + \frac{1}{B} y$

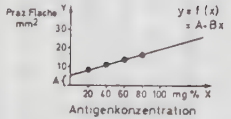
Konz. Fläche

$F = \pi r^2 = \frac{\pi}{4} d^2$

d: innerer Durchmesser
D äusserer Durchmesser
Fp: terminale Präzipitatsfläche

$Fp = F_{pD} - F_{pd}$

$= \frac{\pi}{4}(D^2 - d^2)$



$d = b - a \quad D = c$

$Fp = \left[\frac{\pi}{4} c^2 - (b-a)^2\right]$

$F\bar{p} = \frac{Fp_1 + Fp_2}{2} = \frac{\sum_{i=1}^{n} Fp_i}{N}$

a

Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\Sigma x^2 - N\bar{x}^2)(\Sigma y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

$-1 \leq r \leq 1$

Standardgerade (lin Regressionsgerade)

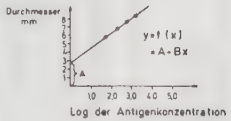
$y = A + Bx$ (y: Prazip.-Durchmesser in mm; x: Log. d Konzentration)

$A = \bar{y} - B\bar{x}$

$B = \frac{\Sigma xy - N\bar{x}\bar{y}}{\Sigma x^2 - N\bar{x}^2}$

$X = -\frac{A}{B} + \frac{1}{B} y$

log Konz Durchmesser



1) Logarithmieren der Standard-Konz-Werte
2) Berechnung der linearen Regressionsgeraden
3) Entlogarithmieren der logarithm Konzentrationswerte

b

Abbildung 1

Quantitative immunologische Proteinbestimmung nach der einfachen radialen Immunodiffusion. Vorgehen bei der Berechnung nach der Auswertemethode nach MANCINI (a) bzw. FAHEY (b).

4.5 STATISTISCHE BERECHNUNGEN :

Sämtliche statistische Berechnungen(21,81) wurden auf einem OLIVETTI-Tischkomputer P 101 durchgeführt.Als Kennwerte der einzelnen Stichproben wurde das arithmetische Mittel($\bar{x}$),die Standardabweichung(s),der Variationskoeffizient(VK.),der mittlere Fehler des Mittelwertes($s_{\bar{x}}$)und der mittlere prozentuale Fehler berechnet.Zur statistischen Testung von Stichproben von Konzentrationswerten wurde der t-Test - unter Berücksichtigung seiner Variationen - oder der t-Test für Paardifferenzen verwandt,wenn die Voraussetzung dieser Teste(Normalverteilung, zufällige Auswahl und Unabhängigkeit)gegeben waren.Sonst kam der verteilungsfreie Test von KOLMOGOROFF-SMIRNOFF oder der U-Test von WILCOXON,MANN und WHITNEY zur Anwendung.
Zur schnellen Prüfung auf Normalität der Stichproben wurde das Verfahren von DAVID et al.(81),das sich des Quotienten von Spannweite(range):Standardabweichung (s) bedient,angewandt.

Zur Berechnung von Korrelationen wurde aus einer Stichprobe von Wertepaaren die lineare Regressionsgerade nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate mit dem zugehörigen Korrelationskoeffizienten r und der Streuung $s_{y \cdot x}$ berechnet.Bei fehlender Normalverteilung der Meßwerte wurde der verteilungsfreie SPEARMAN'sche Rangkorrelationskoeffizient (r_s) berechnet.

5. E R G E B N I S S E :

5.1 ZUR METHODIK DER QUANTITATIVEN SERUMPROTEINBESTIMMUNG

5.1.1 Partigen-und Tripartigen-Platten :

Die folgenden Ergebnisse wurden anhand der Auswertung von 458 PARTIGEN-Platten gewonnen.

5.1.1.1 Meßbereiche:

Durch Verwendung einer Standardproteinverdünnungsreihe von 1o Serumproteinen wurde der Konzentrationsbereich festgestellt,in welchem eine lineare Beziehung zwischen der Antigenkonzentration und dem quadrierten Präzipitatdurchmesser bzw.der Präzipitatsfläche bestand.Es ergaben sich folgende Konzentrationsbereiche:
Für IgG 15-1oo mg%,für IgA 9-7o mg%,für IgM 12-6o mg%,für α_1-Antitrypsin 1o-7o mg%,für α_2-Haptoglobin 1o-5o mg%,für α_2-Makroglobulin 1o-1oo mg%,für β_{1A}-Globulin 1o-6o mg%,für Transferrin 1o-8o mg% und für Coeruloplasmin 5-2o mg%.
Diese Werte stimmen mit denen von BECKER et al.(9)und denen der Partigenanleitung in etwa überein und sollten unbedingt beachtet werden.Die Standardkurven für 6 Proteine sind in Abb.2 und 3 wiedergegeben.
Außerdem untersuchten wir je 4 IgG-,IgA- und IgM-Immunodiffusionsplatten neuer Ausführung der Firma Behringwerke(Tripartigenplatten)(54).Diese Platten verfügen über einen größeren Antikörpergehalt,erlauben die Einfüllung größerer Volumina(5 Mikroliter) und sollen für normale IgA-und IgM-Spiegel mit unverdünntem sowie für normalen IgG-Spiegel mit 1:1o verdünntem Serum beschickt werden können.Ein weiterer Vorteil soll der Verzicht auf die Erstellung einer Eichgeraden für Routineuntersuchungen sein,da wegen des standardisierten Antikörpergehaltes eine Eichgerade vorgegeben wird.Durch Verwendung einer Standardproteinverdünnungsreihe wurden bei allen 12 Platten die entsprechenden Regressionsgeraden berechnet und mit den vorgegebenen Eichkurven verglichen(Abb.3).Für IgG und IgM ließ sich eine gute Übereinstimmung unserer Regressionsgleichungen mit den vorgegebenen in einem Konzentrationsbereich von 1o-12o mg%(IgG)für IgM zwischen 1o-1oo mg%feststellen.

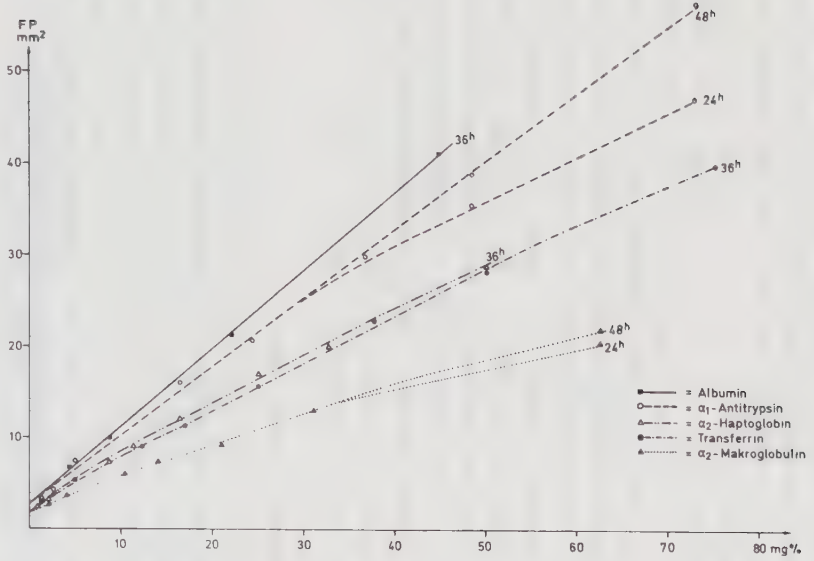


Abb.2: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Präzipitatfläche und Proteinkonzentration nach verschiedenen Diffusionszeiten.

Für IgA zeigten die 4 untersuchten Platten eine stärkere Streuung der Steigungen B(2o%).Die aus allen Standardwerten der 4 Tripartigenplatten ermittelten Regressionsgraden ergaben jedoch eine gleiche Steigung,wie die der vorgegebenen Geraden(B=o,254) mit einer Streuung von $s_{y \cdot x}$ = 2,1(y=5,46 + o,254 x;r =0,976). Unsere Regressionsgeraden stimmten für IgA im Konzentrationsbereich zwischen 1o-1oo mg% gut mit dem linearen Verlauf der Standardpunkte überein.
Aus der Abb.3 geht hervor,daß nach 48 Stunden eine strenge Linearität nur in einem Konzentrationsbereich von 1o-12o mg% vorliegt.Für die höheren Konzentrationen ist die Diffusion noch nicht ganz abgeschlossen.Wenn man die Diffusionszeit jedoch auf 72 Stunden verlängert,so läßt sich zeigen,daß noch bis zu einer Konzentration von mehr als 2oo mg% eine ausreichend genaue lineare Beziehung besteht.Daraus kann man schließen,daß man bei Verwendung von größeren Konzentrationsbereichen eine Verlängerung der Diffusionszeit fordern muß.Dieselbe Forderung gilt auch für Makroglobuline (IgM,α_2-Makroglobulin),da deren Diffusionszeit auch bei niedrigen Konzentrationen durch das hohe Molekulargewicht verlängert wird.

5.1.1.2 Individuelle Meßstreuung :

Anhand der Auswertung einer Partigenplatte(12 Proben)durch 5 Personen wurde die individuelle Meßstreuung bestimmt.Sie schwankte bei der Bestimmung der Präzipitatfläche zwischen 1,4% und 4,4%(Variationskoeffizient),bei der Berücksichtigung der anhand der jeweiligen Regressionsgeraden ermittelten Konzentration jedoch nur zwischen o,3% und 2,1%.Die aus den 2o gemessenen Standardserum-Flächenwerten ermittelten Regressionsgeraden wiesen eine Streuung von $s_{y \cdot x}$ = o,587 auf.

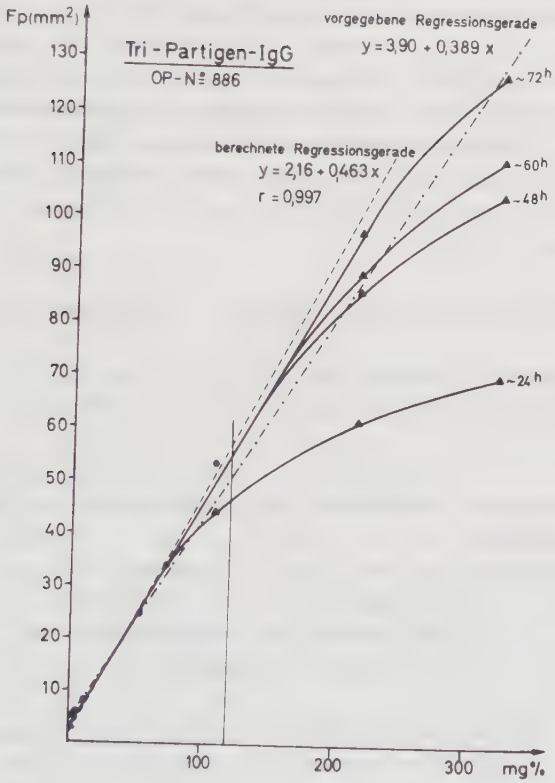


Abb.3 : Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Präzipitatfläche und Proteinkonzentration nach verschiedenen Diffusionszeiten.

Verwendete Platten: Tripartigen(Fa.Behringwerke)

▲, ● : Meßpunkte
● : Zur Berechnung der Regressionsgeraden verwendete Meßpunkte

——— : Standardkurven
- - - : Berechnete Regressionsgerade
-·-·- : Von Herstellerfirma vorgegebene Regressionsgerade.

5.1.1.3 Vergleich von Meßmethoden :

Nach dem t-Test für Paardifferenzen zeigen die Meßwerte,welche durch verschiedene Meßgeräte(Meßmikroskop,Lupe,Meßschablone) gemessen wurden,signifikante Unterschiede.Die Unterschiede sind bei Vergleich der Quadrate der bestimmten Durchmesser deutlicher als bei Vergleich der errechneten Konzentrationen. Um den Präzipitatdurchmesser zu messen,verwendet man am besten das Meßmikroskop,denn dadurch können gut reproduzierbare und bis auf 2 Stellen hinter dem Komma (mm-Maßstab) genaue Werte gewonnen werden.

5.1.1.4 Präzision bei Anwendung verschiedener Auswerteverfahren:

Die folgenden 5 Auswerteverfahren wurden anhand von Mehrfach - bestimmungen 7 verschiedener Serumproteine miteinander verglichen(Tab.1).

a)Messung mit Schablone und graphische Auswertung
b)Messung des Durchmessers mit Meßmikroskop und graphische Auswertung
c)Messung des Durchmessers mit Meßmikroskop und Konzentrationsberechnung mit Computer wie im Kapitel Methodik angegeben(d).
d)Messung des Durchmessers mit Meßmikroskop und Computerberechnung,wobei das Quadrat des Durchmessers berücksichtigt wurde (d^2).
e)Messung nach dem vorgestellten Verfahren(Präzipitatfläche) mit Computerberechnung wie im Kapitel Methodik beschrieben.

Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist,nimmt bei Vergleich von Mehrfachbestimmungen die Streuung von a nach e in der Regel ab. Die Zahlen mit * weisen auf einen signifikanten Unterschied zur Methode e hin.Somit sind mit dem von uns hier beschriebenen Verfahren die besten Resultate zu erzielen.

5.1.1.5 Präzision der Regressionsgeraden :

Zur Feststellung,ob die für eine Platte berechnete Regressionsgerade auch für andere Platten des gleichen Proteins verwendbar ist,haben wir die Eichgeraden für 1o Serumproteine von insgesamt 458 Partigenplatten mit einem Korrelationskoeffizienten von o,95 und größer auf die Streuung ihrer Kennwerte A und B

verglichen.Die Streuung um den Mittelwert von A liegt extrem hoch(11-152o%),ist aber für die Steigung B (zwischen 14 -75%) weniger ausgeprägt.Bei Untersuchungen der Platten gleicher Charge ändert sich das Ausmaß der Streuung der A-Werte kaum, während die Streuung der Steigungungen deutlich abnimmt(zwischen 6,6% und 29%).Diese Versuche bestätigen die Forderung, daß für jede Partigenplatte eine eigene Eichgerade ermittelt werden muß.

5.1.1.6 Präzision der Methode :

Zur Bestimmung der Genauigkeit der von uns verwendeten Methode wurden die Konzentrationen aus Mehrfachbestimmungen von Standardserumverdünnungen für 1o Proteine in 3-4 Konzentrationen von zahlreichen Platten mit einem Korrelationskoeffizienten von o,98 und größer miteinander verglichen(Tab.2).
Aus dieser Tabelle geht hervor,daß die Streuung um den Mittelwert mit zunehmender Verdünnung ansteigt.Die Gesamtstreuung aller Standardserumverdünnungen nach Rückrechnung auf die Ausgangskonzentration(in der Tabelle 2 jeweils 1.Zeile,letzte Spalte)schwankt für die untersuchten Proteine zwischen 3,8% und 7;1% des Mittelwertes.Die berechneten Mittelwerte selbst weichen kaum von den erwarteten Werten ab.Die Fehlerbreite wurde außerdem durch Mehrfachbestimmungen(N=14)eines Normalserums mit unterschiedlichen Verdünnungen bestimmt.Die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert beträgt für IgG 3,5 %,für IgA 4,o%,für IgM 3,8%,für Albumin 5,3 %,für α_1-Antitrypsin 7,7 %,für β_{1A}-Globulin 6,4 %,für Coeruloplasmin 7,o %,für Haptoglobin 1o,5%, für α_2-Makroglobulin 9,6 % und für Transferrin 4,8 %.

Protein		a	b	c	d	e
IgG	$\bar{x}$	1449,3	1559,7	1490,5	1502,3	1514,1
n = 6	s	101,2*	51,8	86,0	59,1	39,8
	V%	7,0%	3,3%	5,8%	3,9%	2,6%
IgA	$\bar{x}$	232,6	255,7	254,1	252,0	246,9
n = 6	s	22,0*	11,1*	9,4*	4,7	3,9
	V%	9,5%	4,4%	3,7%	1,9%	1,6%
IgM	$\bar{x}$	119,5	120,8	125,7	125,1	117,2
n = 5	s	5,1	4,9	5,2	4,5	4,1
	V%	4,3%	4,0%	4,1%	3,6%	3,4%
Albumin	$\bar{x}$	2309,3	2421,3	2389,3	2373,9	2375,8
n = 4	s	72,9	37,5	34,1	33,9	30,0
	V%	3,2%	1,6%	1,4%	1,4%	1,2%
Coerulopl.	$\bar{x}$	43,5	40,6	40,5	40,1	39,2
n = 6	s	5,5*	1,5	1,5	1,1	1,1
	V%	12,6%	3,6%	3,6%	2,8%	2,8%
Transferrin	$\bar{x}$	206,9	221,7	229,5	228,2	225,6
n = 6	s	12,6	12,9	16,5	16,6	17,5
	V%	6,1%	5,8%	7,2%	7,3%	7,8%
β_{1A}-Glob.	$\bar{x}$	128,9	125,1	125,3	117,0	114,3
n = 8	s	11,8*	8,7*	5,4*	3,6*	1,7
	V%	9,2%	6,9%	4,3%	3,1%	1,4%

Tab. 1 : Einfache radiale Immunodiffusion.
Vergleich von 5 Auswertungsverfahren
(Erklärung siehe Text Seite 16).

Protein	N	Verd.	Erw.W.	Gef. $\bar{x}$	s	V (%)	Protein	N	Verd.	Erw.W.	Gef. $\bar{x}$	s	V (%)
IgG	128	unv.	645	641,8	45,35	7,1	Coerulo-plasmin	64	unv.	12	12,1	0,77	6,4
	34	1:20	32,3	32,3	0,61	1,9		19	1:1	12	12,0	0,12	0,9
	34	1:30	21,5	21,8	1,45	6,7		25	1:2	6	6,1	0,31	5,0
	26	1:40	16,1	16,0	1,22	7,6		14	1:3	4	4,0	0,34	8,6
	34	1:50	12,9	12,6	1,24	9,8		12	1:4	3	3,0	0,29	9,8
IgA	104	unv.	115	115,2	4,77	4,1	α_1-Anti-Trypsin	71	unv.	145	144,6	7,36	5,1
	26	1:3	38,3	38,5	0,46	1,2		21	1:4	36,3	36,5	0,86	2,4
	26	1:5	23	22,6	1,17	5,2		21	1:6	24,2	23,7	1,57	6,5
	26	1:8	14,4	14,6	0,58	4,0		15	1:8	18,1	18,0	0,81	4,5
	26	1:10	11,5	11,6	0,52	4,5		14	1:10	14,5	14,2	0,82	5,8
IgM	129	unv.	60	59,7	3,87	6,5	α_2-Makro	124	unv.	125	124,9	6,41	5,12
	34	1:2	30	29,8	0,29	1,0		33	1:2	62,5	62,5	0,59	0,94
	34	1:4	15	15,6	0,92	5,9		32	1:4	31,3	31,3	1,88	6,0
	27	1:6	10	10,1	0,42	4,2		26	1:6	20,8	21,1	1,04	5,0
	34	1:8	7,5	7,1	0,56	7,9		33	1:8	15,6	15,4	1,02	6,6
Alo.	80	unv.	2670	2670,7	107,1	4,0	Transf.	81	unv.	150	150,1	5,7	3,8
	10	1:80	33,4	33,2	0,81	2,5		22	1:4	37,5	37,6	0,51	1,3
	10	1:100	26,7	27,6	1,15	4,2		21	1:6	25	24,8	1,28	5,1
	10	1:150	17,8	17,4	0,51	2,9		16	1:8	18,8	18,9	0,55	3,0
								22	1:10	15	15,0	0,69	4,6
α_2-Hapto	118	unv.	100	100,2	5,1	5,1	β_1-A	76	unv.	55	54,6	3,52	6,5
	28	1:2	50	50,0	0,51	1		20	1:1	55	54,6	0,72	1,3
	31	1:4	25	25,1	1,45	5,8		20	1:2	27,5	28,3	1,23	4,3
	29	1:6	16,7	16,7	0,88	5,3		16	1:4	13,7	14,0	0,62	4,4
	30	1:8	12,5	12,5	0,81	6,5		20	1:6	9,2	8,6	0,80	9,3

Tabelle 2 : Ermittlung der Präzision der radialen Immunodiffusionsmethode aus Mehrfachbestimmung von Standardproteinlösungen in 4 Konzentrationen.
Erw.W. =zu erwartender Wert
Gef.$\bar{X}$. =gefundener Mittelwert
Verd. =Verdünnung

Bei jedem Protein stellt die erste Zeile Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient für die Summe aller Einzel-Bestimmungen nach Rückrechnung auf die Ausgangkonzentration dar.Der hier angegebene V.K.gibt somit den Gesamtfehler der Methode wieder.

5.1.2 Immunoplates :

Wir untersuchten die Immunoplates für 8 Serumproteine(IgG, IgA,IgM,Coeruloplasmin,Transferrin,α_2-Makroglobulin,β_{1A}-Globulin und Albumin).Unter Verwendung von Standardseren der Firmen Hyland und Behringwerke (stabilisiertes Standardhumanserum)ermittelten wir auf jeder Platte die Regressionsgerade sowohl für die 3 Standards der Fa.Hyland als auch für die 3 Behringstandards(insgesamt 6 Antigenreservoire pro Platte).Mittelwert,Streuung,Variationskoeffizienten der A- und B-Werte sowie die Gleichung der Gesamt-Regressionsgeraden mit Korrelationskoeffizienten und Streuung $s_{y\cdot x}$ gehen aus Tabelle 3 hervor.Außerdem sind in der letzten Spalte noch die Maximalabweichungen der aufgrund der Standard-Regressionsgeraden ermittelten untersuchten Standardkonzentrationen von dem erwarteten Konzentrationswert angegeben.
Der Tabelle 3 ist zu entnehmen,daß die Streuungen der A-Werte(Ordinatenabschnitt) oft sehr groß sind(VK.für Hyland-Standards:3,7 - 19,4%;VK.für Behring-Standards:6,6 - 121%). Die Variationskoeffizienten der B-Werte(Steigung)streuen weniger ausgeprägt (VK.für Hyland-Standards:1,5-8,5%; VK.für Behring-Standards:2,7-8,9%).Die aus bis zu 6 Einzelregressionsgeraden ermittelten Gesamt-Regressionsgeraden für jedes der 8 Proteine wiesen sehr gute Korrelationskoeffizienten zwischen o,9788 und o,9968 und relativ kleine Streuungen ($s_{y\cdot x}$ zwischen o,o63 und o,169) auf.Die Extremabweichungen von den vorgegebenen Konzentrationswerten der untersuchten Standards(der anderen Firma)waren am größten für Albumin (-9 bzw.-49% bis +57 bzw. +17%),β_{1A}-Globulin(+59 bzw.-15% bis +9o bzw. -4o%) und IgM(-48 bzw.+72% bis -57 bzw.+136%), am geringsten bei α_2-Makroglobulin(+13 bzw.-6% bis +19 bzw.-15%), Transferrin(+1 bzw.-16% bis +14 bzw.+4%)und IgG(+13 bzw. -1o%).
Da bei den oben beschriebenen Untersuchungen größere Differenzen zwischen den Konzentrationswerten der Standards beider

Prot.	lin.Regr.Gerade $\bar{A}\pm s$ (VK.)	y(d) = Bx(log c) + A $\bar{B}\pm s$ (VK.)	Anzahl Pl.	Anzahl Std.	Ges.Regr.Gerade	r	$s_{y.x}$	verwend. Standard	Abw. d. untersuchten Standards	
Alb.	1,26±0,13 (10,7%)	2,43±0,12 (4,8%)	4	4	y = 2,43x + 1,26	0,9962	0,137	Hyland	-9%	+57% B.
	2,41±0,21 (8,7%)	1,97±0,11 (5,4%)	4	4	y = 1,97x + 2,31	0,9927	0,133	Behring	-49	+17% H.
Coer.	1,87±0,20 (10,5%)	2,44±0,13 (5,4%)	6	3	y = 2,44x + 1,88	0,9788	0,169	Hyland	+12%	+40% B.
	2,31±0,25 (10,8%)	2,27±0,20 (8,9%)	4	3	y = 2,27x + 2,31	0,9897	0,071	Behring	-17%	-26% H.
α_2MG	-0,75±0,07 (9,4%)	3,07±0,06 (1,8%)	6	3	y = 3,07x - 0,75	0,9968	0,083	Hyland	+13%	+19% B.
	-0,23±0,26 (113%)	2,91±0,13 (4,6%)	5	3	y = 2,91x - 0,23	0,9944	0,065	Behring	-6%	-15% H.
β_{1A}-G.	-1,88±0,15 (8%)	3,57±0,08 (2,3%)	6	3	y = 3,57x - 1,88	0,9926	0,148	Hyland	+59%	+90% B.
	-0,19±0,23 (121%)	3,04±0,12 (4,1%)	6	3	y = 3,04x - 0,19	0,9930	0,075	Behring	-15%	-40% H.
Trans	1,25±0,24 (19,4%)	2,47±0,13 (5,3%)	6	3	y = 2,47x + 1,25	0,9922	0,101	Hyland	+1%	+14% B.
	0,70±0,25 (35,1%)	2,75±0,09 (3,2%)	6	3	y = 2,75x + 0,70	0,9861	0,097	Behring	-16%	+ 4% H.
IgG	2,47±0,09 (3,7%)	1,70±0,03 (1,5%)	2	3	y = 1,49x + 3,16	0,9909	0,099	Hyland	+15%	B.
	2,29±0,15 (6,6%)	1,82±0,08 (4,2%)	3	3	y = 1,82x + 2,29	0,9873	0,072	Behring	-10%	H.
IgA	-2,04±0,10 (5%)	3,75±0,06 (1,6%)	4	3	y = 3,75x - 2,04	0,9959	0,119	Hyland	-2%	-9% B.
	-2,24±0,25 (11,1%)	3,82±0,10 (2,7%)	4	3	y = 3,82x - 2,24	0,9953	0,080	Behring	-2%	+12% H.
IgM	1,68±0,22 (13%)	1,59±0,13 (8,5%)	6	3	y = 1,59x + 1,68	0,9921	0,075	Hyland	-48%	-57% B.
	0,81±0,18 (22,1%)	1,78±0,12 (6,5%)	6	3	y = 1,78x + 0,81	0,9861	0,063	Behring	+72%	+136% H.

Tab.3 :

Quantitative Proteinbestimmung auf IMMUNOPLATES nach der Methode von FAHEY für 8 Serumproteine.Zusammenstellung von Mittelwert,Standardabweichung und Variationskoeffizient der Kennwerte für die Einzelgeraden.Angabe der linearen Gesamtregressionsgeraden,ihrer Korrelationskoeffizienten r und Streuungen $s_{y.x}$.Ermittlung der Regressionsgeraden unter Verwendung von Standards der Fa. Hyland und Fa.Behring.Angabe der Schwankungsbreite der prozentualen Abweichung der jeweils ermittelten Konzentrationen vom vorgegebenen Wert.
Pl.=Platten,Std.=Standard,B.=Behring,H.=Hyland.

Firmen zu beobachten waren,wurden die Hyland-Standards der einzelnen Proteine zum Vergleich auch auf den entsprechenden Partigen-Platten untersucht.Bei dieser Analyse wurde stabilisiertes Standard-Humanserum der Behringwerke zur Aufstellung der Regressionsgeraden verwendet und die Hyland-Standards wie Patientenseren untersucht(Tab.4).Wie die Tabelle zeigt, sind die Abweichungen der berechneten Konzentrationen für Albumin stark wechselsinnig schwankend,für IgM am stärksten positiv(über 5o%),für Coeruloplasmin und $ß_{1A}$-Globulin etwa gleich negativ (um 35%);sie sind am geringsten für Transferrin, α_2-Makroglobulin und IgG(um 1o%).Die auf beiden Platten bestimmten Konzentrationen sind also nicht für alle Proteine genügend gut vergleichbar.
Wir untersuchten deshalb,ob sich aufgrund der vergleichenden Untersuchungen beider Immunodiffusionsplattentypen und zugehöriger Standardseren eine lineare Beziehung zwischen den jeweils bestimmten Konzentrationswerten und den erwarteten, d.h.vom Hersteller für den betreffenden Standard angegebenen, Werten herstellen läßt.Eine so erhaltene lineare Regressionsgleichung müßte sinngemäß auf jede beliebige Analysenlösung anwendbar sein.Diese linearen Regressionsgeradengleichungen sind zusammen mit den zugehörigen Korrelationskoeffizienten und Streuungen $s_{y.x}$ sowie der Zahl der benützten Wertepaare in Tabelle 5 zusammengestellt.Bis auf eine Gerade besitzen alle einen Korrelationskoeffizienten von über o,99.Die Geradenstreuungen sind unterschiedlich und schwanken zwischen 1,o6o und im Extremfall 66,285.

Aufgrund der gefundenen Werte lassen sich für den einen Plattentyp mit zugehörigem Standard(z.B.Immunoplates mit Hylandstandard)die zu erwartenden Konzentrationswerte bei Verwendung des anderen(Partigen-Platten mit Behringstandard) mit einer entsprechend der Streuung $s_{y.x}$ mehr oder minder großen Schwankungsbreite abschätzen.Als Beispiel für diese Transformation:Ein auf Immunoplates mit Hylandstandard bestimmter Wert von 1oo mg% für $ß_{1A}$-Globulin,wird im Mittel auf

einer Partigen-Platte mit Behringstandard einen Wert von $y = 0{,}61 \cdot 100 + 1{,}36$(mg%) ergeben.Dieser Wert 62,36 mg% hat aufgrund der geringen Streuung ($s_{y \cdot x} = 2{,}526$) der Geraden eine ziemlich geringe Schwankungsbreite und damit hohe Zuverlässigkeit.

Prot.	Bez.	Standard I	Standard II	Standard III	Standard IV
Alb.	Std./Abw.	(18) -25,4%	(65) +8,6%	(285) +41,4 %	(710) +54,2%
	$\bar{x} \pm s$	13,4±0,38	70,6±0,73	402,9±0,78	1095,2±18,87
	N / VK	2 / 2,8%	2 / 1,0%	2 / 0,2%	2 / 1,7%
Coer.	Std./Abw.	(9,5) -37,2%	(24) -31,2%		
	$\bar{x} \pm s$	6,0±0,02	16,5±1,21		
	N / VK	2 / 0,3%	2 / 7,3%		
α_2-MG	Std./Abw.	(65) -15,6%	(190) -2,0%	(390) -1,7%	
	$\bar{x} \pm s$	54,9±0,55	186,2±0,80	383,5±2,71	
	N / VK	3 / 1,0%	2 / 0,4%	3 / 0,7%	
β_{1A}-G.	Std./Abw.	(60) -38,9%	(185) -37,4%	(360) -39,1%	
	$\bar{x} \pm s$	36,6±0,36	115,9±0,12	219,4±7,03	
	N / VK	3 /1,0%	2 /0,1%	3 / 3,2%	
Trans	Std./Abw.	(80) +2,5%	(240) -7,2%	(440) +13,9%	
	$\bar{x} \pm s$	82,0±1,08	222,8±2,90	500,9±3.16	
	N / VK	3 /1,3%	2 /1,3%	3 / 0,6%	
IgG	Std./Abw.	(280) +6%	(1000) -4,7%	(2000)-12,3%	(1250)* -3,7%
	$\bar{x} \pm s$	296,7±1,7	953,0±22,4	1753,6±17,7	1204,1±54,5
	N / VK	2 / 0,6%	2 / 2,4%	2 / 1%	2 /4,5%
IgA	Std./Abw.	(60) -4,8%	(200)-19,6%	(400) -22,2%	(285)* +3,4%
	$\bar{x} \pm s$	57,1±0,41	160,9±1,08	311,3±2,10	294,6±9,9
	N / VK	2 /0,7%	2 /0,7%	2 /0,7%	2 / 3,4%
IgM	Std./Abw.	(18) +85,5%	(58)+76,1%	(130) +51,7%	(115)* -6,2%
	$\bar{x} \pm s$	33,4±0,48	102,1±2,09	197,2±1,15	107,9
	N / VK	2 /1,4%	2 /2,1%	2 /0,6%	1

Tab.4 :

Konzentrationsbestimmung der Standards von IMMUNOPLATES auf PARTIGEN-platten unter Verwendung von Standard-Humanserum stabilisiert als Standard.N =Anzahl,Std. =angegebene Standardkonzentration,Abw. = Abweichung,$\bar{x}$ =Mittelwert,s = Standardabweichung,VK =Variationskoeffizient,* =gleiche Untersuchungen mit Richtigkeitskontrollserum der Fa.Behringwerke.

verwendete Platten u. Standards	Albumin	α_2-Makroglobulin	Transferrin	β_{1A}-Globulin
Partigen-Pl.	y = 1,57x - 28,38	y = 1,01x - 8,70	y = 1,17x - 28,61	y = 0,61x + 1,36
Std.Behring	r = 0,9996 (3 P.)	r = 0,9998 (3 P.)	r = 0,9924 (3 P.)	r = 0,9998 (3 P.)
y:gef.W.Hyl.	s_{yx}= 17,218	s_{yx}= 4,051	s_{yx}= 37,174	s_{yx}= 2,526
x:Soll-W.Hyl.				
Immunoplates	y = 0,87x + 32,68	y = 1,10x + 4,43	y = 1,21x - 20,53	y = 1,46x + 9,63
Std. Hyland	r = 0,9999 (4 P.)	r = 0,9999 (3 P.)	r = 0,9998	r = 0,9982
y:gef.W.Behr.	s_{yx}= 5,217	s_{yx}= 1,104	s_{yx}= 3,277	s_{yx}= 3,440
x:Soll-W.Behr.				

verwendete Platten u. Standards	IgG	IgA	IgM	Coeruloplasmin
Partigen-Pl.	y = 0,90x + 48,52	y = 0,72x + 6,86	y = 1,45x + 11,63	
Std.Behring	r = 0,9965 (6 P.)	r = 0,9930 (6 P.)	r = 0,9975 (3 P.)	
y:gef.W.Hyl.	s_{yx}= 66,285	s_{yx}= 14,903	s_{yx}= 8,225	
x:Soll-W.Hyl.				
Immunoplates		y = 0,96x - 4,0	y = 0,57x - 7,10	y = 0,96x + 3,83
Std. Hyland		r = 0,9994 (3 P.)	r = 0,9963 (3 P.)	r = 0,9948 (3 P.)
y:gef.W.Behr.		s_{yx}= 4,624	s_{yx}= 2,778	s_{yx}= 1,060
x:Soll-W.Behr.				

Tab.5 :

Transformationen zwischen Standardkonzentrationen der Fa.Behringwerke(Partigenplatten,stabilisiertes Standardhumanserum)und der Fa. Hyland(Immunoplates)bei der einfachen radialen Immunodiffusion. Beispiel:Albumin-Hyland Standard mit 1ooo mg% läßt im Mittel auf einer Partigen-Platte unter Verwendung eines Behring-Standards einen Wert(erwarteter=gefundener Wert)von y=1,57·1ooo - 28,38(mg%)erwarten.

5.2 BEFUNDE BEI NORMALPERSONEN

Es wurden die Seren von klinisch gesunden 2o-4ojährigen Personen(Studenten und Klinikangehörige) untersucht,bei denen neben leeren Anamnesen alle klinisch-chemischen Untersuchungen ohne pathologische Befunde waren.

5.2.1 Immunglobuline

Die von uns mit Hilfe der einfachen radialen Immunodiffusion nach MANCINI auf Partigen-Platten bestimmten Normalwerte gehen aus Tabelle 6 hervor.

Protein	Eigenes Kollektiv				Kollektiv von Becker et al.			
	N	$\bar{x}$ (mg%)	s	V	N	$\bar{x}$ (mg%)	s	V
IgG	25	1119	200	0,19	150	1250	290	0,23
IgA	26	186	69	0,37	150	210	82	0,44
IgM	26	138	40	0,29	150	140	59	0,42
α_1 - Antitrypsin	16	233	38	0,16	150	290	45	0,16
α_2 - Makroglobulin	16	201	37	0,18	150	261	70	0,27
α_2 - Haptoglobin	15	140	63	0,45	150	25-220*		
B_{1A} - Globulin	17	108	15	0,14	150	110	20	0,19
Coeruloplasmin	17	32	8	0,23	150	30	5	0,17
Transferrin	17	206	20	0,10	150	295	55	0,19
Albumin	15	4228	719	0,17	150	4400	560	0,13

* Variationsbreite

Tab.6 : Quantitative immunologische Proteinbestimmungen der Serumproteine bei Normalpersonen.

5.2.2 Transferrin, α_2-Haptoglobin, Coeruloplasmin, α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin, β_{1A}-Globulin, Albumin.

In der Tabelle 6 sind die von uns für diese Proteine ermittelten Normalwerte (2o-4ojährige Personen) denen von BECKER et al. (9)(15-64jährige Personen)gegenübergestellt. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, stimmen die beiden Angaben mit Ausnahme von α_1-Antitrypsin, α_2-Makroglobulin und Transferrin gut überein, sodaß wir für die statistischen Berechnungen wegen der größeren Fallzahl auch die von BECKER et al. angegebenen Werte herangezogen haben.

5.3 BEFUNDE BEI PARAPROTEINÄMIEN

5.3.1 Immunglobuline und "Paraprotein".

Wir untersuchten 135 Patienten mit Paraproteinämien. Die klinischen Daten sind aus den Tabellen 7 - 1o zu entnehmen. 51 Patienten zeigten eine IgG-, 28 eine IgA- und 38 Patienten eine IgM-Paraproteinämie. Bei 18 Patienten bestand eine isolierte BENCE-JONES-Proteinbildung. Bestimmt wurden die nicht monoclonalen, " normalen" Immunglobuline mit dem radialen Immunodiffusionstest nach MANCINI. Alle Einzelwerte sind in den Tabellen 7-1o zusammengestellt. Bei 1oo Fällen wurde zudem das Paraprotein immunologisch bestimmt. Bei allen Fällen wurde die Paraproteinkonzentration außerdem aus den Relativprozenten des M-Gradienten in der Elektrophorese und dem Gesamteiweiß ermittelt. Die Konzentrationsunterschiede der Immunglobuline bei Paraproteinämien zur Norm wurden mit dem KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Test und dem U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY auf ihre statischtische Signifikanz überprüft (siehe Methodik). Der Anteil der männlichen Patienten betrug 45,7%, der der weiblichen 54,3%. 9o% aller Patienten waren zwischen 5o und 8o Jahre alt. Die Beobachtungsdauer lag zwischen 2 und 12o Monaten; in den meisten Fällen über 36 Monaten. 97,5% der Patienten wurden wegen ihrer Krankheit stationär behandelt, 65,6 % davon insgesamt mehr als 3 Monate.

Pat. No.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunolog. Diagnose	Paraprot. Mobilität	IgA absolut mg%	IgA rel.% d.Norm	IgM absolut mg%	IgM rel.% d.Norm	Klinisch. AMS
1	Gu. 48 ♂	Retothelsarkom	IgGK	γ_2	36	17	47	34	-
2	Cs. 66 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_2	9	4	16,5	12	+
3	Gm. 64 ♂	Plasmocytom, Fettleber, Emphysem	IgGK	α_2	204	97	52	37	ø
4	Mah. 70 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_3	16	8	24	17	+
5	De. 54 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_1	34	16	24	17	ø
6	Le. 54 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_1	25	12	40	29	-
7	Si. 61 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	40,5	19	27,5	20	ø
8	Sp. 64 ♀	Plasmocytom	IgG	γ_2	32,5	16	14	10	ø
9	Ga. 46 ♀	Plasmocytom	IgGL	γ_1	204	97	102	73	ø
10	Ks. 76 ♀	Reticulose	IgGL	γ_2	22	11	33	24	+
11	Gü. 55 ♀	Chron.lymphat.Leukämie	IgGK	γ_1	126	60	23	17	+
12	Mah. 57 ♀	Plasmocytom, Hiereninsuffizienz	IgGK	γ_2	10,5	5	8,5	6	+
13	Stl. 70 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	42	20	37	27	+
14	Ber. 58 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_2	37,5	18	48,5	35	+
15	Ma. 71 ♀	Unterbauch-Ts, V.a.Leberparenchymschaden, akute Cholecystitis	IgG	γ_1	204	97	51	37	ø
16	Ch. 69 ♀	Plasmocytom, dekomp. ess. Hypertonie	IgGK	γ_2	42	20	88	63	+
17	DU. 60 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	141	67	82	59	ø
18	Su. 64 ♀	Plasmocytom, Hypertonie	IgG	α_2	137,5	66	94,5	68	+
19	Str. 70 ♀	Plasmocytom, chron. Cholangitis	IgGK	γ_1	94,6	45	86,6	62	+
20	vR. 70 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	20,6	10	12,9	9	ø
21	Vi. 48 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	22,9	11	20,5	15	+
22	St. 71 ♂	Metast. Prostata-Carcinom	IgGL	γ_2	220	105	61,6	44	+
23	Ko. 58 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_2	77	37	50	36	+
24	Ge. 63 ♀	Ess. Hypertonie Plasmocytom (Prothat.)	IgGK	γ_1	84	40	52	37	ø
25	Sim. 56 ♀	Plasmocytom, Plattenepithel-Ca. d. Hand	IgGK	γ_1	21,7	10	39,6	28	+
26	Schä.68 ♀	Plasmocytom, chron. Hiereninsuffizienz, akut. Hierenversagen	IgGL	γ_2	64	30	33,5	24	+
27	Ro. 54 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_1	26	12	20	14	ø
28	Fi. 80 ♀	Relul. Agranulocytose, Diabetes mellitus	IgGK	γ_1	108	51	51	37	-
29	Ha. 66 ♂	Calcinosis intestinalis, dekomp.Hiereninsuffiz.	IgGK	γ_2	165	79	51	37	ø
30	Th. 67 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_3	19	9	15,5	11	+
31	Pe. 56 ♂	V.a. Plasmocytom	IgGK	γ_2	69	33	42	30	+
32	Ma. 52 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_1/γ_2	70	33	21,5	15	+
33	Do. 55 ♂	Retothelsarkom	IgGK	γ_1	89,7	43	55,5	40	ø
34	Die. 65 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	40,2	19	56,5	41	ø
35	So. 57 ♀	Plasmocytom	IgGK	α_2	54,5	26	37,2	27	ø
36	Sl. 53 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_1	59,3	28	82,5	59	ø
37	Ko. 63 ♂	Plasmocytom	IgGK	γ_2	131,4	63	67,7	49	+
38	Kr. ♀	Plasmocytom Mitralstenose	IgGK	γ_2	81,7	39	62,3	45	-
39	Hu. 78 ♂	Hypertonus	IgGK	γ_1	10,5	5	35,8	26	u.
40	Mä. ♀	Plasmocytom	IgGL	γ_3	19,7	9	19,3	14	+
41	Wi. ♀	Plasmocytom	IgGL	γ_2	49,9	24	40	29	u.
42	Kra. 55 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_1	100,3	48	105,2	76	ø
43	Spr. 64 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_1	18,6	9	42	30	-
44	Ben. 62 ♂	Plasmocytom	IgGK	α_2	82,2	39	69,4	49	+
45	Gl. 65 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_2	14,1	7	17,9	13	+
46	Mar. 48 ♀	Plasmocytom	IgGK	γ_2	17,5	8	35,4	25	+
47	He. 57 ♂	Plasmocytom	IgGL	α_2	73,5	35	72,2	52	+
48	Mal. ♀	Plasmocytom	IgGK	α_2	44,7	21	60,5	43	+
49	Pf. 71 ♀	Plasmocytom?	IgGL	γ_2	31,4	15	22,3	16	+
50	Sche.75 ♀	V.a. Plasmocytom	IgGK	γ_1	65,6	30	44,5	48	u.
51	Ost.	Plasmocytom	IgGK	γ_2	53,6	26	28,2	20	u.

Tab.7: Klinische Diagnosen, Mobilität des M-Gradienten und Konzentration der IgA- und IgM-Globuline sowie ihre prozentuale Abweichung vom Normmittelwert bei Patienten mit IgG-Paraproteinämie(N = 51).
+ : Patienten mit Infektionsneigung
ø :, Patienten ohne Infektionsneigung
u : Unbekannte Abwehrlage

Im einzelnen wurden folgende Befunde erhoben:

5.3.1.1 IgG-Paraproteinämie

Die Immunglobuline IgA und IgM wurden bei 51 Patienten mit IgG-Paraproteinämie quantitativ bestimmt(Tab.7 und Abb.4). Dabei handelte es sich in 37 Fällen um IgGK und in 11 Fällen um IgGL.Bei 3 Fällen konnte der Typ nicht bestimmt werden. Rechnet man die Absolutwerte der Immunglobuline in Prozent des Normmittelwertes um,so zeigen 8o,4% der Patienten(41 Fälle) eine über 5o%ige Verminderung von IgA,84,3%(43 Patienten)eine über 5o%ige Verminderung von IgM.Bei 7o,6%(36 Patienten)waren beide normalen Immunglobuline mehr als 5o% vermindert(Abb.4). Eine deutliche Verminderung mindestens eines der Immunglobuline war immer nachweisbar.Die Mittelwerte und die Standardabweichungen von IgA und IgM waren mit 68,o2 $\pm$ 56,59 bzw. 46,o2 $\pm$ 24,73 mg% unterhalb der Streubreite der Norm(Abb.4, Tab.11).
Die Konzentrationsunterschiede dieser beiden Immunglobuline zur Norm waren mit $p < o,oo1$ statistisch signifikant erniedrigt (Tab.11).Die IgM-Werte zeigten dabei eine kleinere Streubreite als die IgA,der Mittelwert der prozentualen Verminderung war jedoch bei beiden Immunglobulinen etwa gleich(33,5% bzw.33,1%). 84,3% der IgA-und 86,2% der IgM-Werte lagen unterhalb $\bar{x} - s$. Bei 39 Patienten(76,4 %)waren sowohl IgA als auch IgM unter $\bar{x} - s$ vermindert.Zwischen der IgA-und IgM-Konzentration bestand bei Berechnung der SPEARMAN´schen Rangkorrelationskoeffizienten eine deutlich positive Korrelation (r_s =o,71)mit einer Signifikanz gegenüber Null von $p < o,oo1$.Auf die prozentuale Verminderung der Immunglobuline bei Patienten mit und ohne AMS wird unten weiter eingegangen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Verhalten der Immunglobuline bei IgGK und IgGL konnte nicht festgestellt werden.Über die Beziehung zwischen der IgG-Konzentration und der Konzentration der IgA und IgM siehe Kapitel 5.3.1.5.

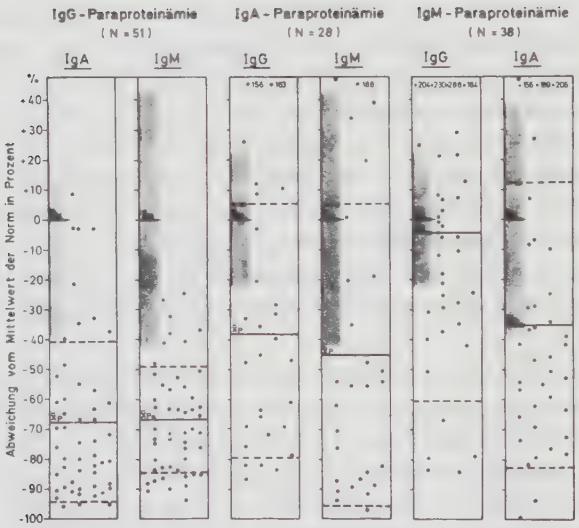


Abb.4 : Immunglobulinveränderungen bei Paraproteinämien (Abweichung vom Normmittelwert in Prozent).

$\overline{x_p}$: Mittelwert und Standardabweichung(1S) des Patientenkollektivs

Schraffierte Säulen :Normbereich ($\bar{x}_N \pm s$)

5.3.1.2 IgA-Paraproteinämie

Von 28 untersuchten IgA-Paraproteinämien gehörten 17 dem Lambda-und 1o dem Kappa-Typ an.Bei einem Patienten konnte der immunologische Leichtkettentyp nicht bestimmt werden.
Die Werte der IgG und IgM(Abb.4)lagen bei 16 Patienten(57,14%) unterhalb $\bar{x}$ - s der Norm.Der Mittelwert von IgG war mit 784,24 $\pm$ 529,22 und von IgM mit 76,45 $\pm$ 7o,36 deutlich unterhalb des Normmittelwertes(Tab.11),ihre Steubereiche waren groß und überschnitten sich teilweise mit denen der Norm(Abb.4).Die Konzentrationen dieser beiden Immunglobuline waren gegenüber der Norm mit $p<o,ool$ signifikant erniedrigt(Tab.11).Bei 19 Patienten(67,9%)war der IgM-, bei 2o Patienten(71,4%)der IgG-Wert unterhalb der einfachen Streuung der Norm.3 Patienten(Patient Nr.69,7o und 73)hatten IgG-Werte,2 Patienten(Patient Nr.55 und 67)IgM-Werte über der einfachen Streuung der Norm.Die beiden Patienten mit IgM-Vermehrung zeigten eine starke Verminderung der IgG und klinisch ein deutliches AMS.Ob diese starke IgM-Vermehrung bei Patient Nr.67 mit den gleichzeitig bestehenden allergischen Erscheinungen der Haut zusammenhängt,muß offen bleiben.Bei Patient Nr.55 bestand gleichzeitig eine Kryoglobulinämie.Von den 3 Patienten mit IgG-Vermehrung zeigte nur Patient Nr.73 eine gleichzeitige deutliche Vermehrung von IgM,wobei die IgA-Paraproteinkonzentration nicht hoch war.Bei Patient Nr.78(IgG=14oo mg%;IgM= 166 mg%) handelte es sich um eine IgA-Paraproteinämie mit Dermatitis ulcerosa ohne nachweisbares Plasmocytom,bei Patient Nr.61(IgM = 186 mg%,IgG = 428 mg%)um ein histologisch gesichertes Plasmocytom mit schwerem Diabetes und Polyneuropathie.

Rechnet man die Absolutwerte der einzelnen Immunglobuline in Prozent des Normmittelwertes (Abb.4) um,so konnte bei 42,9% der Fälle(12 Patienten)eine über 5o%ige Verminderung von IgG, in 64,3% der Fälle(18 Patienten)von IgM und in 35,71% der Fälle(1o Patienten)von beiden normalen Immunglobulinen festgestellt werden.Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Grad der prozentualen Verminderung der IgM und IgG konnte nicht festgestellt werden,wenn auch der Mittelwert der prozentualen

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunolog. Diagnose	Parapret. Mobilität	IgG absolut (mg%)	IgG rel.%d. Norm	IgM absolut (mg%)	IgM rel.%d. Norm	Klinisch. AMS
52	Kam.53 ♀	Plasmocytom, Dermatitis ulcerosa	IgAK	β_0	388	31	64	46	+
53	Web.71 ♀	Plasmocytom	IgAK	γ_1	455	36	17,5	13	+
54	Stri.27 ♀	Plasmocytom	IgAL	γ_1	488	39	62	45	+
55	Hoy.47 ♂	Plasmocytom, Niereninsuffizienz	IgAL	γ_1	208	17	204	147	+
56	Sa.71 ♂	Plasmocytom, chron. Niereninsuffizienz	IgAK	γ_1	836,5	67	15	11	+
57	Si.61 ♀	Plasmocytom	IgAK	β_2	225,3	18	12	9	ø
58	Her.58 ♀	Reticulose	IgAK	γ_2	385	31	22	16	+
59	Ri.65 ♂	Plasmocytom	IgAK	β_2	656	52	25	18	ø
60	Ot.59 ♂	Plasmocytom	IgAK	β_2	896	72	53	38	ø
61	Led.63 ♂	Plasmocytom, Diabetes mellitus	IgAL	γ_1	428,1	34	186	134	+
62	Mod.53 ♀	Plasmocytom	IgA+BJL	γ_1	265	21	16	12	+
63	Hkm.66 ♀	Plasmocytom, Amyloidose	IgAL	β_1	660	53	62	45	+
64	Wur.60 ♂	V.a.Plasmocytom	IgAL	β_1	1209,2	97	69	50	u.
65	Hic.46 ♂	Plasmocytom	IgA	β_2	1509	109	140	101	+
66	We.73 ♀	Plasmocytom?	IgAL	γ_1	685	55	41,2	30	ø
67	Hei.70 ♂	Plasmocytom, allerg. Dermatitis	IgAL	γ_1	755	60	262	188	+
68	Hil.65 ♀	Plasmocytom	IgAL	γ_3	858	69	33	24	ø
69	Zein.46 ♂	k.nachw.Plasmocytom, Mitralvitium	IgAL	γ_1	1582	127	73	52	ø
70	Ach.40 ♀	Plasmocytom	IgAK	β_2	2033	163	111	80	u.
71	Pla.58 ♂	Plasmocytom	IgAL	β_1	993	79	64	46	ø
72	Sch8.70 ♀	Plasmocytom	IgAK	γ_1	1381	110	113	81	+
73	Wei.54 ♂	V.a.Plasmocytom	IgAK	γ_1	1950	156	194	139	u.
74	Kir.69 ♀	Plasmocytom	IgAL	β_1	226	18	13	9	u.
75	Lev.73 ♂	Plasmocytom, Divertikulose Niereninsuffizienz	IgAL	β_1	307	25	19	14	+
76	Ed.46 ♂	Plasmocytom	IgAL	γ_1	804	64	90	65	ø
77	Dät.76 ♂	Plasmocytom	IgAL	β_2	169	14	9	6	u.
78	Il.55 ♂	Dermatitis ulcerosa, ohne nachweisb. Plasmocytom	IgAL	γ_1	1400	112	166,7	120	+
79	Del.64 ♂	Plasmocytom, Urämie	IgAL	γ_2	357	29	4,2	3	+

Tab.8 : IgG-und IgM-Konzentration und ihre prozentuale Abweichung vom Normmittelwert bei IgA-Paraproteinämien (N=28)

\+ : Patienten mit Infektionsneigung
ø : Patienten ohne Infektionsneigung
u : unbekannte Abwehrlage

Verminderung bei IgM höher war.Zwischen IgG- und IgM-Konzentrationen besteht eine deutliche positive Korrelation(r_s=o,56) mit einer Signifikanz gegen Null von p< o,oo2 (SPEARMAN´scher Rangkorrelationskoeffizient).

Ein unterschiedliches Verhalten der normalen Immunglobuline bei IgAK-und IgAL-Paraproteinämien zeigte sich nicht.
Über die Befunde bei Patienten mit AMS und ohne AMS sowie über die Korrelation der Paraproteinkonzentration und normaler Immunglobuline wird weiter unten berichtet.

5.3.1.3 IgM-Paraproteinämie

Insgesamt untersuchten wir 38 Patienten mit IgM-Paraproteinämien,von denen 6 dem IgML-und 24 dem IgMK-Typ angehörten. Bei 6 Fällen war eine immunologische Leichtkettendiagnose nicht zu stellen.Die Einzelwerte der quantitativ bestimmten IgG- und IgA-Globuline sind aus Tabelle 9 zu entnehmen.Der Mittelwert der IgA lag mit 135,96 $\pm$ 99,36 mg% deutlich unterhalb des Normmittelwertes,wobei 22 Patienten (57,9%) eine Verminderung unterhalb der einfachen Streuung der Norm zeigten(Tab.11,Abb.4).Obwohl sich die einfache Streuung vom Normalpersonen- und Patientenkollektiv überschnitten,war die Verminderung der IgA-Globuline gegenüber der Norm mit p< o,oo1 statistisch signifikant(Tab.11).Die IgG-Verminderung war statistisch nicht signifikant;der Mittelwert betrug 1194,75 mg% mit einer 1s-Streuung von 7o2(Tab.11,Abb.4).Somit ist das Verhalten der IgA-und IgG-Globuline bei IgM-Paraproteinämie unterschiedlich.Trotzdem zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen diesen beiden Immunglobulinen(r_s = o,57;Signifikanz gegen Null:p< o,oo1).Der Mittelwert und die Standardabweichung der IgG-und IgA-Globuline waren bei IgML(1175,1 $\pm$ 433 mg% für IgG und 122,25 $\pm$ 8o,71 mg% für IgA) und IgMK(1126,35 $\pm$77o,67 mg%für IgG und 129,12 $\pm$ 94,72 mg% für IgA)etwa gleich.

Nach der Berechnung der Prozentualen Verminderung der Immunglobuline gegenüber dem Normmittelwert(Abb.4)zeigte sich, daß die IgG-Globuline in 1o,5%(4Patienten),die IgA-Globuline jedoch in 47,4%(18 Patienten) der Fälle über 5o% vermindert waren.Hier wird die stärkere Verminderung der IgA-gegenüber den IgG-Globulinen besonders deutlich.Eine über 5o%ige Verminderung von beiden Immunglobulinen konnte nur bei 4 Patienten(1o,5%) festgestellt werden.Die IgG-Werte lagen bei 39,5% der Fälle,die IgA-Werte bei 47,9% der Fälle unterhalb der einfachen Streuung der Norm.Bei 12 Patienten (31,6%) war sowohl die IgG- als auch die IgA-Konzentration unterhalb der einfachen Streuung der Norm.
Über die Befunde bei Patienten mit und ohne AMS sowie über die Beziehung der IgM-Konzentration und Konzentration der IgA-und IgG-Globuline siehe weiter unten.

5.3.1.4 Bence-Jones-Plasmocytom

Die Immunglobuline IgG,IgA und IgM wurden bei 18 Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Protein-Bildung quantitativ immunologisch bestimmt(Tab.1o).Bei allen diesen Patienten handelte es sich,mit einer Ausnahme,um ein Plasmocytom. Der Mittelwert der IgG betrug(bei einer Standardabweichung von $\pm$ 34o,9) 664,3 mg%,der der IgA(mit einer Standardabweichung von $\pm$ 51,1) 66,o mg%,der der IgM 48,o $\pm$ 47,6 mg% (Abb.5,Tab.11).Die prozentuale Verminderung der IgA und IgM war ungefähr gleich,während IgG eine etwas geringere Verminderung aufwies(Abb.5).Die Mittelwerte aller 3 Immunglobuline lagen eindeutig unterhalb der einfachen Streuung der jeweiligen Normmittelwerte;dabei überschnitten sich die einfachen Streuungen von IgG und IgM geringgradig mit denen der Norm.Die Verminderung aller drei Immunglobuline gegenüber der Norm war mit $p < o,oo1$ statistisch gesichert (Tab.11).Eine über 5o%ige Verminderung zeigten die IgG-Werte bei 11 Patienten(61,1%),die IgA-Werte bei 13 Patienten

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunol. Diagnose	Paraprot. Mobilität	IgG absolut (mg%)	IgG rel.%d. Norm	IgA absolut (mg%)	IgA rel.%d. Norm	Klinisch. AMS
80	Mül.73 ♀	M. Waldenström	IgMK	γ_1	1100	88	96	46	ø
81	Pfl.51 ♀	M. Waldenström	IgMK	γ_2	1180	94	79,5	38	+
82	Die.70 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_2	816	65	149	71	ø
83	Man.70 ♀	M. Waldenström	IgMK	γ_1	208	17	57	27	+
84	Kin.46 ♂	M. Waldenström, Kryoglobulinämie	IgMK	β_1	265	21	55,5	26	+
85	Wöb.54 ♂	M. Waldenström	IgM	γ_1	1180	94	189,5	90	ø
86	Dan.63 ♂	Lymphadenose	IgMK	γ_3	255	20	13,5	6	+
87	Dud.63 ♀	Lymphadenose	IgML	β_1	416	33	65	31	ø
88	Web.54 ♀	M. Waldenström	IgM	γ_2	1175	90	123,5	59	+
89	Fro.85 ♀	M. Waldenström	IgMK	γ_2	785	63	86,3	41	ø
90	Goe.40 ♀	M. Waldenström	IgMK	γ_2	1193,5	95	99	47	ø
91	Bra.64 ♀	M. Waldenström	IgML	γ_2	1252,5	100	43,5	21	ø
92	Muc.88 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_1	1226	98	128	61	+
93	Ric.49 ♀	M. Waldenström	IgM	γ_1	903	72	39	19	ø
94	Zer.	M. Waldenström	IgM	γ_2	2550	204	91	43	u.
95	Ber.67 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_2	981	78	112	53	ø
96	Bel.	M. Waldenström	IgM	γ_1	1517	121	266	127	u.
97	Ste. ♂	M. Waldenström	IgML	γ_1	1352	108	158	75	ø
98	May.74 ♀	M. Waldenström	IgM	γ_2	2305	184	434	207	u.
99	Ino.71 ♀	V.a.M. Waldenström	IgMK	γ_1	3600	288	133	63	ø
100	Ast.	M. Waldenström	IgMK	β_2	865	69	78	34	u.
101	Sen.	M. Waldenström	IgMK	γ_1	885	71	138	66	ø
102	Seng.65 ♀	M. Waldenström	IgMK	γ_2	615	49	50	24	ø
103	Thi.	M. Waldenström	IgMK	γ_1	2880	230	396	189	ø
104	Mit.59 ♂	M. Waldenström	IgM	α_2	936	75	77	37	ø
105	Non.69 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_3	724	58	104	50	ø
106	Schu.	Lymphadenose	IgML	β_2	945	76	225	107	+
107	Schm. ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_1	1410	113	135	64	ø
108	Korm.	M. Waldenström	IgMK	γ_2	1025	82	193	92	u.
109	Bög.49 ♀	M. Waldenström	IgM	γ_3	752	60	114	54	+
110	Aug.	Reticulosarkomatose	IgMK	β_2	1613	129	328	156	u.
111	Kas.70 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_1	1343	107	123	59	+
112	Eis.53 ♂	M. Waldenström	IgML	γ_1	1520	122	46	22	ø
113	Kra.52 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_1	1336	107	148	70	ø
114	Dor. ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_1	198	16	0	0	+
115	Scho. ♀	M. Waldenström?	IgML	γ_1	1565	125	196	93	ø
116	Schn.52 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_2	1290	103	95	45	ø
117	Wur.74 ♂	M. Waldenström	IgMK	γ_1	1240	99	308	147	ø

Tab.9 : IgG-und IgA-Konzentrationen und ihre prozentualen Abweichungen vom Normmittelwert bei Patienten mit IgM-Paraproteinämie(N=38).
+ : Patienten mit Infektionsneigung
ø : Patienten ohne Infektionsneigung
u : Unbekannte Abwehrlage

(72,2%),die IgM-Werte bei 14 Patienten (77,8 %).Alle drei Immunglobuline waren bei 8 Patienten (44,4%) über 5o% vermindert. Eine Erniedrigung von IgG,IgA oder IgM unterhalb der einfachen Streuung der Norm hatten je 14 Patienten(77,8 %),eine gleichzeitige Verminderung aller 3 Immunglobuline über die Hälfte der Patienten.Lediglich 2 Patienten zeigten etwa normale Immunglobulinwerte.Sie hatten klinisch kein AMS.Bei BENCE-JONES-Plasmocytom besteht zwischen IgG und IgA,bzw.IgM und IgA und zwischen IgG und IgM eine mit $p < o,o25$, $p < o,o25$ und $p < o,oo1$ von Null sicher verschiedene,mittelstarke,positive Korrelation.

Über die Befunde von Patienten mit und ohne AMS siehe weiter unten.

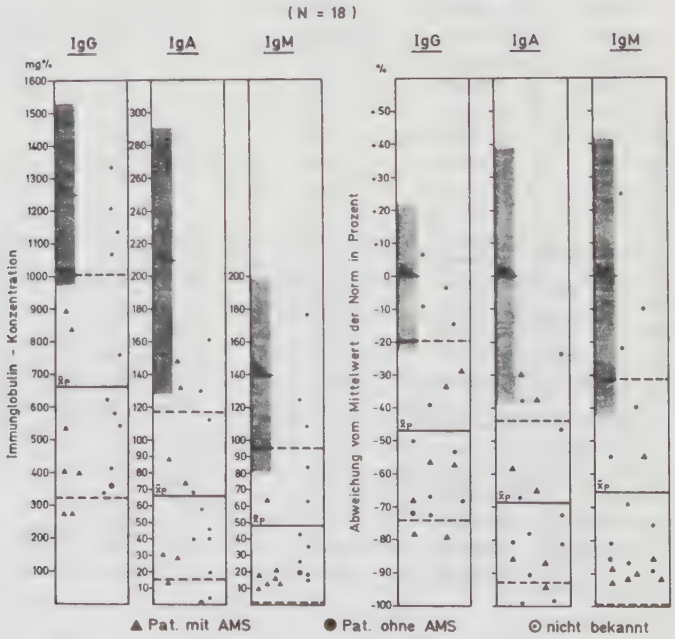


Abb.5 : Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Patienten mit isolierter Bence-Jones-Proteinbildung.
Linke Bildhälfte:Konzentration in mg%
Rechte Bildhälfte:Prozentuale Abweichung vom Normmittelwert.

$\bar{x}_p$: Mittelwert und Standardabweichung des Patientenkollektivs.

Schraffierte Säulen:Normbereich($\bar{x} \pm s$)

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunol. Diagnose	IgG absolut (mg%)	IgG rel.%d. Norm	IgA absolut (mg%)	IgA rel.%d. Norm	IgM absolut (mg%)	IgM rel.%d. Norm	Klinisch. AMS
118	Zol.61 ♂	Plasmocytom	BJK	270	22	30	14	9,5	7	+
119	Scho.71 ♀	Plasmocytom	BJK	416	33	20	10	18,5	13	ø
120	Rom.52 ♂	Plasmocytom	BJK	1335	107	112,5	54	177	127	ø
121	Ste.69 ♀	Plasmocytom	BJK	890	71	87,5	42	63	45	+
122	Bat.55 ♂	Plasmocytom	BJL	396	32	147	70	12	9	+
123	Ada.75 ♂	Plasmocytom	BJK	624	49,9	58	28	8,4	60	ø
124	Gos.68 ♀	Plasmocytom	BJK	760	61	40	19	34,5	25	ø
125	Kel.52 ♀	Plasmocytom	BJL	271	22	73	35	17,5	13	+
126	Nen. ♀	Plasmocytom	BJ	543	43	130	62	109	78	ø
127	Schm.52 ♂	Plasmocytom	BJL	832	67	131	62	20,2	15	+
128	Gei.	Plasmocytom?	BJ	1138	91	161	77	125,6	90	ø
129	Häf.59 ♂	Plasmocytom	BJK	343	27	3,8	2	14,3	10	ø
130	Web. ♂	Primäre Amyloidose	BJ	583	47	45,9	22	43,2	31	ø
131	Scha.71 ♀	Plasmocytom	BJK	1068	85	40,6	19	26,2	19	ø
132	Schma.59 ♀	Plasmocytom	BJK	351	28	0	0	19,9	14	u.
133	Koh.61 ♀	Plasmocytom	BJL	532	43	27,7	13	15,2	11	+
134	Hes.69 ♂	Plasmocytom	BJK	399	32	12,3	6	11,8	8	+
135	Lan. ♀	Plasmocytom	BJK	1207	97	68,2	32	63,1	45	ø

Tab. 1o : IgG-,IgA- und IgM-Konzentrationen und ihre prozentuale Abweichung bei Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinämie oder/und -urie(N=18).

		IgG-Paraprotein-ämie	IgA-Paraprotein-ämie	IgM-Paraprotein-ämie	B J - Plasmocytom	Eigenes Normalkollektiv	Normalkollektiv Becker et al.
IgG Gesamt**	N		28	38	18	25	150
	$\bar{x}$		784,2*+	1194,8	664,3*+	1119	1250
	s		529,2	702,0	340,9	200	280
	V		0,67	0,59	0,51	0,19	0,23
Pat. mit AMS	N		15	10	7		
	$\bar{x}$		644,8*+	754,7	512,9*+		
	s		417,9	478,4	254,5		
	V		0,65	0,63	0,50		
Pat. ohne AMS	N		8	22	10		
	$\bar{x}$		837,4*+	1271,8	801,7*+		
	s		380,7	711,2	355,9		
	V		0,45	0,56	0,44		
IgA Gesamt**	N	51		38	18	26	150
	$\bar{x}$	68,0*+		136,0*+	66,0*+	186	210
	s	56,6		99,4	51,1	69	82
	V	0,83		0,73	0,77	0,37	0,44
Pat. mit AMS	N	31		10	7		
	$\bar{x}$	57,8*+		91,9*+	72,6*+		
	s	49,3		65,6	52,7		
	V	0,85		0,71	0,73		
Pat. ohne AMS	N	16		22	10		
	$\bar{x}$	93,7*+		130,2*+	68,0*+		
	s	68,1		85,8	50,6		
	V	0,73		0,66	0,74		
IgM Gesamt**	N	51	28		18	26	150
	$\bar{x}$	46,0*+	76,5*+		48,0*+	138	140***
	s	24,7	70,4		47,6	40	59
	V	0,54	0,92		0,99	0,29	0,42
Pat. mit AMS	N	31	15		7		
	$\bar{x}$	43,6*+	90,2*+		21,3*+		
	s	23,3	83,0		18,7		
	V	0,53	0,92		0,88		
Pat. ohne AMS	N	16	8		10		
	$\bar{x}$	51,6*+	48,9*+		69,5*+		
	s	29,2	26,1		53,7		
	V	0,57	0,53		0,77		

Tab.11 : Mittelwert,Standardabweichung und Variationskoeffizient der nichtmonoclonalen Immunglobuline bei Patienten mit Paraproteinämie.

\+ : Statistisch signifikante Veränderungen zum eigenen Normalkollektiv(U-Test nach WILCOXON,MANN und WHITNEY).

* : Statistisch signifikante Veränderungen zu den Normalwerten von BECKER et al.(KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Test).

** : Gesamtzahl Patienten mit AMS+Patienten ohne AMS + Patienten mit nicht bekannter Rekationslage.

*** : Mittelwert aus männlichem und weiblichem Kollektiv (N=88) (N=62)

5.3.1.5 Beziehung zwischen der Verminderung der normalen Immunglobuline und der Höhe des Paraproteinspiegels

Zwischen der IgG-Paraproteinkonzentration (immunologisch bestimmt)und IgM- bzw.IgA-Werten besteht nach unseren Untersuchungen eine sehr schwache,auf dem 5%-Niveau von Null nicht signifikant verschiedene,negative Korrelation (r_s = - o,26 bzw. -o,12).Berechnet man den absoluten Paraproteingehalt bei IgG-Paraproteinämien aus den Werten der CAF-Elektrophorese und dem Gesamteiweißgehalt und setzt diesen mit der IgA-und IgM-Konzentration in Beziehung,so ergibt sich bei beiden eine schwache,negative Korrelation (IgA/IgG : r_s= - o,32;IgM/IgG : r_s = - o,32),die jedoch statistisch nicht signifikant von Null verschieden ist.

Bei IgA-Paraproteinämien besteht zwischen der immunologisch bestimmten IgA-Paraproteinkonzentration und IgG eine mittelstarke,von Null mit $p < o,o25$ sicher verschiedene,negative Korrelation (r_s= - o,47),zum Immunglobulin M eine deutlichere, von Null statistisch hochsignifikant($p < o,oo1$) verschiedene, negative Korrelation(r_s= - o,63).
Die immunologisch bestimmte IgM-Paraproteinkonzentration weist gegen IgG eine schwache positive Korrelation (r_s=o,33; $p < o,o5$) auf;gegen IgA besteht jedoch keine statistisch von Null verschiedene Korrelation (r_s = - o,13).
Nach unseren Untersuchungen besteht somit zwischen der Konzentration des Paraproteins und der der normalen Immunglobuline bei IgG- und IgA-Paraproteinämien eine schwache bis deutliche,negative Korrelation.Bei der IgM-Paraproteinämie läßt sich nur gegen IgG eine schwache,positive Korrelation nachweisen,während für IgA keine Tendenz zu erkennen ist.

5.3.1.6 Antikörpermangelsyndrom(AMS) und seine Beziehung zur Verminderung der Immunglobuline

Von 51 IgG-Paraproteinämiefällen bestand bei 31 Patienten(62%) ein klinisch manifestes AMS.Vergleicht man die Mittelwerte von IgA und IgM bei Patienten mit und ohne AMS,so ist der Mittelwert von IgA und IgM bei Patienten mit AMS($\bar{x}$ =57,8 bzw. $\bar{x}$ = 43,6) niedriger als bei Patienten ohne AMS($\bar{x}$ = 93,7 bzw. 51,6) (Tab.11).Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.Bei einem Patienten,dessen IgA-Wert mit 228 mg% oberhalb des Mittelwertes lag,bestand klinisch ein metastasierendes Prostatacarcinom ohne nachweisbares Plasmocytom.Die bestehende Neigung zu gehäuften Infektionen hängt hier wahrscheinlich mit der allgemeinen Schwäche bei der vorliegenden Grundkrankheit zusammen.
Interessant ist,daß bei Patienten ohne Infektneigung die IgA-Werte in 69%,die IgM-Werte in 75% und beide Immunglobuline in 56% unter die einfache Streuung der Norm erniedrigt waren.

Klinisch bestand bei 15 (54%) der 28 Fälle der IgA-Paraproteinämien ein AMS; bei 5 Patienten konnte aus den uns zur Verfügung gestellten Unterlagen nicht über die immunologische Abwehrlage entschieden werden.Bei dem Vergleich der Mittelwerte von IgG und IgM bei Patienten mit und ohne AMS fällt auf(Tab.11), daß der Mittelwert der IgG mit 644,8 mg% etwas niedriger ist als bei den Patienten ohne AMS(837,4 mg%).Außerdem ist die Zahl der Patienten,die mit ihren IgG-Werten unterhalb der einfachen Streubreite der Norm liegen,bei der Patientengruppe mit AMS doppelt so hoch wie bei der ohne AMS(Abb.4).Aufgrund der besonders hohen IgM-Werte von 4 Patienten mit Neigung zu Infektionen lag der Mittelwert der Patienten mit AMS($\bar{x}$ =9o mg%) höher als bei Patienten ohne AMS($\bar{x}$ = 48,9 mg%) wobei die Streuung der ersten Gruppe besonders hoch war(s = 82,95 mg%, Variationskoeffizient o,92).Die Häufigkeit der Erniedrigung

beider Immunglobuline unter $\bar{x}_N$ - s erwies sich bei Patienten mit und ohne AMS als nahezu gleich.

Gehäufte Infektionen traten bei 1o der 38 Patienten(26%) mit IgM-Paraproteinämie auf.Die Mittelwerte der IgG-und IgA-Konzentrationen lagenbei Patienten mit AMS deutlich niedriger als bei Patienten ohne AMS(Tab.11).

Gehäufte Infektionen traten bei 7 der 18 Patienten mit BENCE-JONES-Plasmocytom auf(39%).Die Mittelwerte von IgG und IgM (Tab.11) lagen mit 512,86 mg%,bzw. 21,31 mg% bei Patienten mit AMS deutlich niedriger als bei der Patientengruppe ohne AMS ($\bar{x}$ = 8o1,7 mg% bzw. 69,54 mg%);der Mittelwert der IgA-Globuline lag mit 72,67 mg% gegenüber 68,o mg% jedoch etwas höher bei den Patienten mit AMS.Von 1o Patienten ohne Neigung zu Infektionen hatten je 6 Patienten IgG-bzw.IgM-Werte und 8 Patienten IgA-Werte unter der einfachen Streuung des Normmittelwertes.4 Patienten zeigten trotz Erniedrigung ihrer Gesamtglobulinwerte(IgG + IgA + IgM) unter $\bar{x}_N$ -s keine vermehrte Infektanfälligkeit.In den meisten Fällen stimmten die immunelektrophoretischen Ergebnisse bezüglich der Immunglobulinkonzentration mit den Resultaten der quantitativen Bestimmung überein;in 2o% der Fälle fanden wir größere Abweichungen. Das immunelektrophoretische Bild kann somit als guter Anhaltspunkt dienen.

5.3.2 Übrige Serumproteine

5.3.2.1 Transferrin

Bei 8o Patienten mit Paraproteinämie wurde Transferrin immunologisch bestimmt.Es handelt sich um 3o Patienten mit IgG-,21 mit IgA- und 19 mit IgM-Paraproteinämie,sowie 1o Patienten mit isolierter BENCE-JONES-Proteinbildung.
Die Einzelwerte sowie die klinischen Diagnosen sind aus den Tabellen 13-19 zu entnehmen.Die Transferrinwerte waren bei allen Paraproteinämien gegenüber der von BECKER(9)angegebenen Norm mit $p < o,ool$ statistisch signifikant erniedrigt(Abb.6,Tab.12);die Verminderung war bei Vergleich mit dem eigenen Normalkollektiv jedoch bei IgG- und IgM-Paraproteinämien nicht signifikant(Tab.12).Sowohl der Mittelwert als auch die einfache Streuung der Transferrinwerte bei den IgA-,IgM-und BENCE-JONES-Fällen lagen unterhalb der einfachen Streuung der Norm(Abb.6).Bei IgG-Paraproteinämie lag zwar der Mittelwert deutlich unterhalb des Normmittelwertes,die Streuungen überschnitten sich jedoch.Die Mittelwerte,Standardabweichungen und Variationskoeffizienten sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

5.3.2.2 Coeruloplasmin

Die Coeruloplasminkonzentration wurde bei 71 Patienten bestimmt.Der Mittelwert lag mit 39,o9 mg% deutlich über dem Normmittelwert($3o \pm 5$ mg%).Die Einzelwerte sind aus den Tabellen 13-16 ersichtlich.Die Abweichungen des Coeruloplasminspiegels von der Norm waren bei den einzelnen Paraproteinämiegruppen unterschiedlich(Tab.12).Bei IgM-Paraproteinämie lagen 13 der 16 Einzelwerte über $\bar{x} + 2\,s$ der Norm(Abb.6).Der Unterschied war hochsignifikant mit $p < o,ool$.Weniger ausgeprägt gegenüber der von BECKER ange-

gebenen Norm, jedoch noch signifikant($p < 0{,}01$) war. die Erhöhung des Coeruloplasmins bei IgG-Paraproteinämie (Abb.6, Tab.12). Der Mittelwert von Coeruloplasmin bei IgA-Paraproteinämie lag unterhalb von $\bar{x} + s$ und war somit nicht mehr signifikant erhöht. Im Gegensatz zu der IgG-, IgA- und IgM-Paraproteinämie zeigen die Patienten mit BENCE-JONES-Plasmocytom eine Erniedrigung ihres Coeruloplasminspiegels (Tab.12, Abb.6).

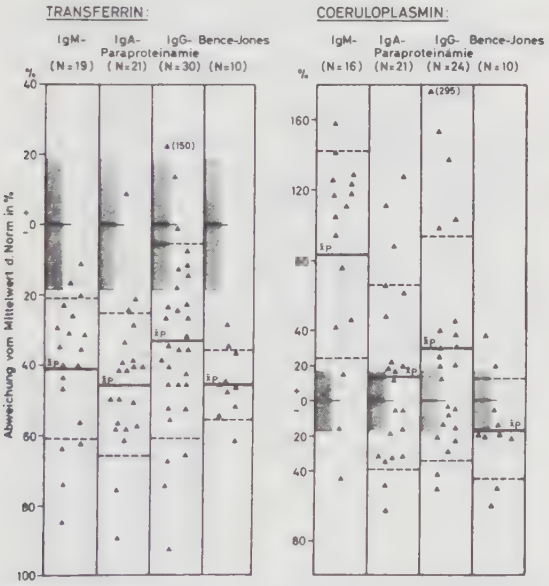


Abb.6 : Konzentrationsveränderungen des Transferrins und Coeruloplasmins bei Paraproteinämien in Prozent des Normmittelwertes.

$\bar{x}p$ Mittelwert und Standardabweichung bei Paraproteinämien

---

Schraffierte Säulen: Normbereich ($\bar{x} \pm S$) von Becker et al.

		IgG-Paraproteinämie	IgA-Paraproteinämie	IgM-Paraproteinämie	κ J-Plasmocytom	Eigenes Normalkollektiv	Normalkoll. Becker et al.
Transferrin	N	30	21	19	10	17	150
	$\bar{x}$	197,3*	160,6*+	173,9*	160,7*+	206	295
	s	81,7	59,7	58,9	28,9	20	55
	V	0,41	0,37	0,34	0,18	0,10	0,19
α_2-Haptoglobin	N	30	21	19	10	15	150
	$\bar{x}$	229,7+	195,6	186,2	268,9+	140	25-220**
	s	157,3	135,3	120,0	133,2	63	
	V	0,69	0,69	0,64	0,50	0,45	
α_1-Antitrypsin	N	30	21	20	10	16	150
	$\bar{x}$	224,6*	346,0*+	203,4*	256,5	233	290
	s	109,6	158,8	135,3	101,5	38	45
	V	0,49	0,46	0,67	0,40	0,16	0,16
β_{1A}-Globulin	N	30	21	18	10	17	150
	$\bar{x}$	88,9*+	99,7*	122,0	86,2*+	108	110
	s	29,8	40,4	58,0	27,5	15	20
	V	0,33	0,41	0,48	0,32	0,14	0,18
α_2-Makroglobulin	N	30	22	20	10	16	150
	$\bar{x}$	152,1*+	174,0*+	184,7*	182,1*	201	261***
	s	84,8	73,0	75,0	48,3	37	70
	V	0,56	0,42	0,41	0,27	0,18	0,27
Coeruloplasmin	N	24	21	16	10	17	150
	$\bar{x}$	38,9*	34,0	54,9*+	25,1+	32	30
	s	19,1	15,8	17,7	8,5	8	5
	V	0,49	0,46	0,32	0,34	0,23	0,17

Tab.12 : Mittelwert, Standardabweichungen und Variationskoeffizient von 6 Serumproteinen bei Patienten mit Paraproteinämien im Vergleich zum Normalkollektiv.

\+ : Statistisch signifikante Veränderungen zum eigenen Normalkollektiv (U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY)

* : Statistisch signifikante Veränderungen zum Normalkollektiv von BECKER et al. (KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Test).

** : Variationsbreite.

***: Mittelwert aus männlichem (N=88) und weiblichem (N=62) Kollektiv.

5.3.2.3 α_2-Haptoglobin

Die in 8o Paraproteinfällen ermittelten Konzentrationen(3o IgG,21 IgA,19 IgM,1o BENCE-JONES-Myelome)lagen im Mittel für das Gesamtkollektiv höher als bei der Norm.Aufgrund der sehr großen Streuung der Einzelwerte war der Unterschied nur bei der IgG- und BENCE-JONES-Paraproteinämie gegenüber unserem Normalkollektiv signifikant($p < o,o5$ bzw.$< o,oo1$).
Der α_2-Haptoglobinmittelwert nimmt von der IgM- über die IgA- nach der IgG-Paraproteinämie zu und ist am ausgeprägtesten bei BENCE-JONES-Myelom erhöht(Abb.7,Tabb.12).

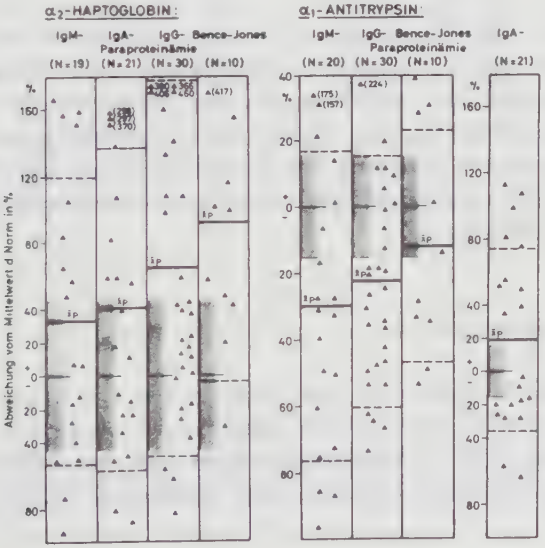


Abb.7 : Konzentrationsveränderungen von α_2-Haptoglobin und α_1-Antitrypsin bei Paraproteinämien in Prozent des Normmittelwertes.
Schraffierte Säulen: Normbereich($\bar{x} \pm s$)

$\overline{xp}$:Mittelwert und Standardabweichungen bei Paraproteinämien
---

5.3.2.4 α_1-Antitrypsin

α_1-Antitrypsin zeigt bei IgG-,IgM-Paraproteinämie(N=5o) und bei BENCE-JONES-Plasmocytom (N=1o) eine Erniedrigung,dagegen bei der IgA-Paraproteinämie (N=21) eine Erhöhung im Vergleich zur Norm(Abb.7,Tab.12).Zwischen dem Verhalten des α_1-Antitrypsins bei IgA-Paraproteinämie und den anderen Paraproteinämien bestand ein statistisch signifikanter Unterschied.

5.3.2.5 β_{1A}-Globulin

Bei 78 Fällen wurde β_{1A}-Globulin im Serum bestimmt(Tab.12). Der Mittelwert bei IgG-,IgA-Paraproteinämie sowie bei BENCE-JONES-Plasmocytom war niedriger als der Normmittelwert,bei IgM-Paraproteinämie dagegen höher (Abb.8,Tab.12).Trotz verhältnismäßig großer Streuung der Einzelwerte war der Unterschied zur Norm bei IgG-,IgA- und BENCE-JONES-Paraproteinämie signifikant (Tab.12).

5.3.2.6 α_2-Makroglobulin

Der α_2-Makroglobulinspiegel war einheitlich bei allen Paraproteinämien (N=82) statistisch signifikant gegenüber der Norm erniedrigt (Abb.8,Tab.12).Der Grad der Verminderung war bei allen Paraproteinämiegruppen annähernd gleich.

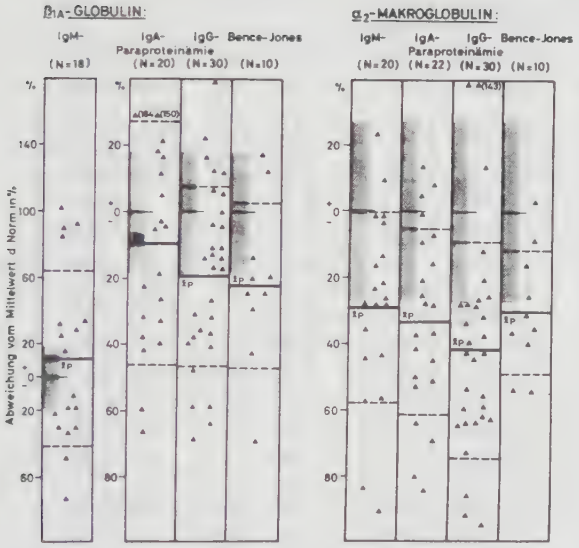


Abb.8 :Konzentrationsveränderungen von β_{1A}-Globulin und α_2-Makroglobulin bei Paraproteinämienin Prozent des Normmittelwertes.

Schraffierte Säulen: Normbereich($\bar{x} \pm s$)

$\bar{x}p$:Mittelwert und Standardabweichung bei Paraproteinämien.

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunol. Diagnose	Parapr. Mobilit.	Transferrin (mg%)	α_2-Haptoglobin (mg%)	α_1-Antitrypsin (mg%)	β_{1A}-globulin (mg%)	α_2-Makroglobulin (mg%)	Coeruloplasmin (mg%)
19	Str.70 ♂	Plasmocytom chron.Cholangitis	IgGI	γ_1	192,9	361,8	290,7	75,9	359,5	38,6
20	vR.70 ♂	Plasmocytom	IgGI	γ_2	158,2	169,7	322,2	105,2	155,5	40,9
21	Vi.48 ♂	Plasmocytom	IgGI	γ_2	190,2	275,6	252	95,6	149,3	41,4
22	St.71 ♂	metast.Prostata-Ca.	IgGL	γ_2	129,5	530,3	344,9	123,5	98,3	75,7
23	Ke.58 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_2	259,1	220,5	152,4	44,9	66,7	28,8
25	Zi.56 ♀	Plasmocytom	IgGI	γ_1	139,3	162,4	228,4	70,5	120,1	35,4
27	Ro.54 ♂	Plasmocytom	IgGI	γ_1	270,2	109,9	216,3	128,1	107,2	43,3
28	Ki.80 ♂	Redul.Agranulocytose Diab.mell.	IgGI	γ_1	225,9	199	211,2	91,8	171,3	60,5
34	Die.65 ♀	Plasmocytom	IgGI	γ_2	167,8	196,5	231,3	65,3	95,0	-
35	Se.57 ♀	Plasmocytom	IgGI	β_2	216,5	153,7	270,6	90,3	97,1	-
36	Bi.53 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_1	222,7	289,7	235,9	69,7	93,2	14,8
37	Ho.63 ♂	Plasmocytom	IgGI	γ_2	216	335	186,8	94,7	114,8	35,8
38	Kr. ♀	Plasmocytom Mitralston.	IgGI	γ_2	442,5	145,7	304	98,2	371,9	88,6
39	Ha.78 ♀	Hypertonus	IgGI	γ_1	241,8	102,1	144,2	89,9	148,8	25,6
40	Hä. ♀	Plasmocytom	IgGL	γ_3	175,2	189,5	165,3	34	162,3	22,9
41	Hi. ♀	Plasmocytom	IgGL	γ_2	158,4	192,5	183,2	115,2	204,7	24,8
42	Kra.55 ♀	Plasmocytom	IgGI	γ_1	225,6	114,1	154,7	109,7	228,1	23,8
43	Spr.64 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_1	250,7	511,5	106,3	69,2	91,5	17,2
44	Ben.62 ♂	Plasmocytom Hypertonus	IgGI	β_2	257,6	51,9	235,5	94,2	190,7	-
45	Gi.65 ♀	Plasmocytom	IgGI	γ_2	199,3	289,1	199,4	116,4	105,3	-
46	Bar.48 ♀	Plasmocytom	IgGI	γ_2	159,9	85,3	286,8	80	188,3	-
47	He.57 ♂	Plasmocytom	IgGL	α_2	187,5	168,1	318,8	75,3	293,3	26,9
48	Mal. ♀	Plasmocytom	IgGI	α_2	19,3	60,5	100,6	122,3	141,9	20,9
49	Pf.71 ♀	Plasmocytom?	IgGL	γ_2	94,4	140,8	134,8	65,7	183,8	28,2
50	Sche.75 ♀	V.a. Plasmocytom	IgGI	γ_1	180,9	137,1	134,7	57,2	13,1	36,8
51	Ost.	Plasmocytom?	IgGI	γ_2	99,9	311,8	95,9	44,8	35,6	33,3
136	Cle.68 ♂	Plasmocytom	IgGI	γ_2	292,1	566,8	316,9	134,1	176,8	70,8
137	Rein.44 ♀	Plasmocytom?	IgGL	γ_1	334,7	138	76,8	152,9	185,6	37,1
138	Feu. ♀	Plasmocytom	IgG	γ_2	137,4	21,9	189,9	39,5	19,9	-
139	Ams.58 ♂	Plasmocytom	IgGL	γ_1	72,7	641,6	648,6	105,2	193,7	59,2

Tab. 13 : Klinische Diagnosen, elektrophoretische Mobilität der M-Gradienten und Konzentrationen von 6 Serumproteinen bei Patienten mit IgG-Paraproteinämie (N=30).

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunol. Diagnose	Paraprot. Mobilit.	Transferrin (mg%)	α_2-Haptoglobin (mg%)	α_1-Antitrypsin (mg%)	β_{1c}-globulin (mg%)	α_2-Makroglobulin (mg%)	Coeruloplasmin (mg%)
53	Web.71 ♀	Plasmocytom	IgAK	γ_1	125,2	26,5	105,5	36,6	79	-
56	Sa.71 ♂	Plasmocytom chr.Nieren-insuffis.	IgAK	γ_1	173,5	220	231,1	133	163	28
57	Si.61 ♀	Plasmocytom	IgAK	β_2	177,8	416	402	85	92,1	19,9
58	Her.58 ♀	Retikulose	IgAK	γ_2	-	-	-	-	40	-
59	Ri.65 ♂	Plasmocytom	IgAK	β_2	30,4	117	214	260,1	294,8	49,3
60	Ot.59 ♂	Plasmocytom	IgAK	β_2	229	288	207,5	74	185	33,5
61	Led.63 ♂	Plasmocytom Diab.mell.	IgAL	γ_1	221	331	574	115	280,4	20,2
64	Wur.60 ♂	V.a.Plasmo-cytom	IgAL	β_1	171,5	253	618	122	192	63
65	Nic.46 ♂	Plasmocytom	IgA	β_2	196	163	449	105	188	56
66	We.73 ♀	Plasmocytom?	IgAL	γ_1	181	67	240	75	121,3	35
67	Hei.70 ♂	Plasmocytom Allergische Dermatitis	IgAL	γ_1	120	90,4	507	203	272	68
68	Hil.65 ♀	Plasmocytom	IgAL	γ_3	122	415	389	107	161,9	48
69	Zein.46 ♂	k.nachweisb. Plasmocytom Mitralvitium	IgAL	γ_1	209	220	239	257,9	128	44
70	Ach.40 ♀	Plasmocytom	IgAK	β_2	144	15	277	81	241	20
71	Pla.58 ♂	Plasmocytom	IgAL	β_1	174	194	600	89	235	24
72	Sch8.70 ♀	Plasmocytom	IgAK	γ_1	171	516	432	66	205	28
73	Wei.54 ♂	V.a. Plasma-cytom	IgAK	γ_1	128	123	206	44	219	25
74	Kir.69 ♀	Plasmocytom	IgAL	β_1	150	217	231	64	142	35,5
75	Lev.73 ♂	Plasmocytom Divertiku-lose, Nieren-insuffizienz	IgAL	β_1	150	106	521	68	152	19,3
76	Ed.46 ♂	Plasmocytom	IgAL	γ_1	71,1	153	440	130	126	11
77	Dit.76 ♂	Plasmocytom	IgAL	β_2	111	71	122	104	51	36,3
140	Wei.67 ♀	Plasmocytom	IgAL	γ_1	318	106	261	165	129	34,7

Tab.14 : Klinische Diagnosen, elektrophoretische Mobilität der M-Gradienten und Konzentrationen von 6 Serumproteinen bei Patienten mit IgA-Paraproteinämie (N=22)

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunol. Diagnose	Parapr. Mobilit.	Trans-ferrin (mg%)	α_2-Hapto-globin (mg%)	α_1-Anti-trypsin (mg%)	β_{1A}-globulin (mg%)	α_2-Makro-globulin (mg%)	Coerulo-plasmin (mg%)
84	Kin.46 ♂	M.Waldenström	IgMK	β_1	191	115	456	72,3	184	68,4
93	Ric.49 ♀	M.Waldenström	IgM	γ_1	207	146	293	97,8	217	77
94	Zer.	M.Waldenström	IgM	γ_2	174	81	113,5	87,6	110	58
95	Ber.67 ♂	M.Waldenström	IgMK	γ_2	244,5	357	350,3	221,1	320,9	-
96	Hel.	M.Waldenström	IgM	γ_1	261	149	193	135,9	254	52,2
97	Ste. ♂	M.Waldenström	IgML	γ_1	105	285	270	87,9	185.	62,9
98	May.74 ♀	M.Waldenström	IgM	γ_2	174	36	174	75,6	188,5	61,2
99	Ino.71 ♀	V.a.M.Walden-ström	IgMK	γ_1	-	-	71	-	144	-
101	Sen.	M.Waldenström	IgMK	γ_1	-	-	41	-	111	67
102	Seng.65 ♀	M.Waldenström	IgMK	γ_2	218	204	79	140,4	224	42,3
103	Thi.	M.Waldenström	IgMK	γ_1	165	390	506,2	210,8	203	67,6
104	Mit.	M.Waldenström	IgM	α_2	128	256	199,2	138,3	199	64,7
105	Non.69 ♂	M.Waldenström	IgMK	γ_3	43	68	38	28,4	41	16,4
106	Schu.	Lymphadenose	IgML	β_2	156	218	144	75,9	283	65,1
107	Schm. ♂	M.Waldenström	IgMK	γ_1	109	67	142	84,6	167	25
108	Kor.	M.Waldenström	IgMK	γ_2	234	229,1	210	146,8	251	43,6
109	Bög.49 ♀	M.Waldenström	IgM	γ_3	189	120,8	240	202,3	255	72,1
110	Kas.70 ♂	M.Waldenström	IgMK	γ_1	226	360	329,6	207,6	144,5	-
112	Eis.53 ♂	M.Waldenström	IgML	γ_1	201,1	349,6				
113	Kra.52 ♂	M.Waldenström	IgMK	γ_1	203	98,8	209,1	128,1	189,1	34,2
114	Dor. ♂	M.Waldenström	IgMK	γ_1	75	7	9,2	54,6	23,5	0

Tab.15 : Klinische Diagnose, elektrophoretische Mobilität der M-Gradienten und Konzentrationen von 6 Serumproteinen bei Patienten mit IgM-Paraproteinämie (N=21).

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Immunol. Diagnose	Transferrin (mg%)	α_2-Haptoglobin (mg%)	α_1-Antitrypsin (mg%)	β_{1A}-globulin (mg%)	α_2-Makroglobulin (mg%)	Coeruloplasmin
122	Bat.55 ♂	Plasmocytom	BJL	153,8	96,5	247,1	32,7	154,7	11,5
126	Nen. ♀	Plasmocytom	BJ	162,1	219	374	94,9	120,9	40,7
127	Schm.52 ♂	Plasmocytom	BJL	210	206,1	408	87	217,7	25,3
128	Gei.	Plasmocytom?	BJ	186,3	584,1	133	62,7	163,2	28
129	Häf.59 ♂	Plasmocytom	BJK	142,8	356,9	205	83,3	179,6	14,8
130	Web. ♂	Primäre Amyloidose	BJ	133	199,9	188	77,6	168,1	24,1
131	Scha.71 ♀	Plasmocytom	BJK	158,3	301,6	194	129,5	237,9	35,4
132	Schma.59 ♀	Plasmocytom	BJK	191,1	166,9	294	82,6	191,4	23,3
134	Hes.69 ♂	Plasmocytom	BJK	112	277,4	379	123,1	268,4	23,6
135	Lan. ♀	Plasmocytom	BJK	157,6	280,3	143	88,7	118,7	23,8

Tab. 16 : Klinische Diagnosen, elektrophoretische Mobilität der M-Gradienten und Konzentrationen von 6 Serumproteinen bei Patienten mit mikromolekularer Paraproteinämie und/oder Paraproteinurie (N=1o).

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

IMMUNGLOBULINE UND ANTIKÖRPERMANGELSYNDROM

Infektneigung als Ausdruck einer Störung der immunologischen Abwehr stellt bei paraproteinämischen Hämoblastosen häufig ein initiales Symptom dar und ist nicht selten das führende Symptom während des ganzen Krankheitsverlaufs (6,9,25,31,33,41,45,46,58,6o,73,74,76,93,1o4,113,114). Zahlreiche Autoren untersuchten bei Patienten mit Paraproteinämien die Antikörperbildung und fanden sowohl eine Verminderung der Antikörperbildung gegen handelsübliche Impfstoffe als auch verminderte Isoagglutinintiter.Die Antikörperbildung ist nach LAWRENCE (57) und FAHEY(25) bei allen Paraproteingruppen gleich stark beeinträchtigt.
63 der 135 von uns untersuchten Patienten mit Paraproteinämie zeigten eine erhöhte Neigung zu Infektionen in Form von gehäuften Bronchitiden,Pneumonien,Infektionen der Harnwege,Sinusitiden,Tonsilitiden,Stomatitiden,Enteritiden und Herpes zoster.1o % unserer Patienten suchten den Arzt erstmals wegen einer oder wiederholter Infektionen auf, über 1o% starben an den Folgen von Pneumonien.Bei Vergleich der prozentualen Häufigkeit des klinisch manifesten Antikörpermangelsyndroms bei den einzelnen Paraproteinämieklassen fällt auf,daß diese von der IgG-(61,7%) über die IgA-(53,6%) und die BENCE-JONES-Paraproteinämie/-urie(38,9%) nach der IgM-Paraproteinämie(26,3%) zu,abnimmt.
Auffällig ist somit die verhältnismäßig geringere Infektneigung der Patienten mit IgM-Paraproteinämie gegenüber den übrigen Paraproteinämien.Entsprechend waren die "normalen Immunglobuline" bei IgG-und IgA-Paraproteinämie statistisch signifikant vermindert,wohingegen bei IgM-Paraproteinämien nur die IgA-Globuline eine signifikante Erniedrigung gegenüber der Norm zeigten.

Diese statistischen Vergleiche wurden von uns gegen ein Normalkollektiv von 2o-4ojährigen vorgenommen.Nach den Angaben von verschiedenen Autoren(37,38,42,7o,91,1o5) steigen die Immunglobuline G und A mit zunehmendem Alter auf das 1 1/2 - 2-fache der unteren Altersgruppen,bei annähernd konstant bleibendem IgM,an.Da der weitaus überwiegende Teil der Patienten mit Paraproteinämie über 5o Jahre alt ist, müßte folglich strengenommen mit einem Normalkollektiv höheren Alters verglichen werden.Ein entsprechendes Alterskolektiv stand uns nicht zur Verfügung und wir testeten deswegen gegen unser Normalkollegtiv der 2o-4ojährigen;eine Testung gegen ein den Patienten entsprechendes Alterskollektiv würde eine noch höhere Signifikanz ergeben.

Das Verhalten der Immunglobuline bei den IgG-und IgM-Paraproteinämien ist nach der Berechnung mit dem χ^2-Test statistisch signifikant unterschiedlich.Da es sich bei den Patienten mit IgM-Paraproteinämie mit drei Ausnahmen um Makroglobulinämie WALDENSTRÖM handelte,und bei den übrigen Paraproteinämien im überwiegenden Teil ein Plasmocytom sicher vorlag,,so kann aufgrund vorliegender Befunde angenommen werden,daß die humorale Antikörperbildung der Patienten mit Plasmocytom stärker beeinträchtigt ist als bei Patienten mit M.Waldenström.Nach Untersuchungen von FAHEY(25) ist die mittlere Infektionsfrequenz bei Makroglobulinämie WALDENSTRÖM deutlich geringer als bei Patienten mit Plasmocytom(o,o7 bzw.o,2o pro Patient und Monat).Eine verstärkte Infektanfälligkeit bei Makroglobulinämie WALDENSTRÖM wird von GOOD (33) überhaupt abgelehnt.

Eine unterschiedliche Beeinträchtigung der immunologischen Abwehr bei den einzelnen Plasmocytomformen konnten wir nicht feststellen,das heißt,daß zwischen der Klasse des Paraproteins bei Plasmocytom und der Verminderung der Immunglobuline bzw.dem Antikörpermangelsyndrom keine Beziehung besteht. Insbesondere zeigten Patienten mit sog.BENCE-JONES-Plasmocytom keine stärkere Immunglobulinverminderung;auch der Anteil

der Patienten mit klinisch manifestem Antikörpermangelsyndrom war bei dieser Gruppe nicht höher als bei den übrigen Plasmocytomgruppen.Somit konnten wir nicht den von ZAWADZKI (113) und SCHEURLEN (85) erhobenen Befund bestätigen,daß die Immunglobulinverminderung bei mikromolekularer Paraproteinämie besonders ausgeprägt sei und das AMS bei diesen Patienten häufiger auftrete.Die häufig festgestellte Hypogammaglobulinämie bei dieser Patientengruppe ist deswegen ein charakteristisches Symptom des BENCE-JONES-Plasmocytoms weil ein Paraproteingradient in der Elektrophorese fehlt. Die Ergebnisse von LAWRENCE (57) und FAHEY (25) zeigten ebenfalls,daß die Antikörperbildung in allen Paraproteingruppen gleich stark eingeschränkt ist.Auch BARTH (7),SOLOMON (94),SCHEURLEN (85) und KANZOW (43) fanden häufiger bei Morbus Waldenström normale Immunglobulinwerte als bei Plasmocytomen.

Eine Korrelation zwischen der Antikörperbildungsstörung und der Konzentration sowohl der normalen Immunglobuline wie auch des Paraproteins wird von FAHEY (25) abgelehnt. Dagegen ist nach MARKS (65),WALDENSTRÖM (1o6),ZINNEMANN und HALL (114) die Antikörperbildung umgekehrt proportional zur Paraproteinmenge.Nach unseren Untersuchungen besteht zwischen der Konzentration des Paraproteins und der der normalen Immunglobuline bei IgG-und IgA-Paraproteinämien lediglich eine schwache,bei IgM-Paraproteinämien jedoch keine Korrelation.Obwohl bei Patienten mit AMS der Mittelwert von IgA und IgM bei IgG-Paraproteinämien,der von IgG bei IgA-Paraproteinämien und der von IgA und IgG bei IgM-Paraproteinämien und der von IgG und IgM bei BENCE-JONES-Plasmocytom deutlich niedriger war als bei Patienten ohne AMS,konnten wir trotzdem keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Gehalt an "Normal"-Immunglobulinen bei Patienten mit und ohne AMS feststellen.Im allgemeinen zeigten Patienten mit stark erniedrigten Immunglobulinwerten auch eine besonders hohe Infektionsfrequenz.Einige Patienten

hatten jedoch trotz nahezu normaler oder sogar erhöhter Immunglobulinwerte klinisch ein ausgeprägtes AMS.
Bei keiner der Paraproteinklassen war zwischen dem Antigentyp Kappa und Lambda bezüglich der Stärke der Immunglobulinverminderung bzw.der ehähten Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen.Zwischen dem Leichtkettentyp des Paraproteins und dem Grad der Beeinträchtigung der immunologischen Abwehrlage besteht somit keine Beziehung. Nach unseren,wie auch den in der Literatur mitgeteilten Befunden,kann geschlossen werden,daß für eine wirksame Infektabwehr nicht nur humorale,sondern auch zelluläre Abwehrmechanismen von wesentlicher Bedeutung sind.Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline stellt einen wichtigen Befund dar,ermöglicht aber alleine nicht die Diagnose eines Antikörpermangelsyndroms.

Übrige Serumproteine

Die Verminderung des Albumins und des Transferrins bei gleichzeitiger Vermehrung von Coeruloplasmin und α_2-Haptoglobin scheint das gemeinsame Merkmal aller malignen Erkrankungen zu sein(4,11,18,27,49,56,66,67,68,71,75,79, 8o,82,84,9o,92,95,1o3).
Nach unseren Ergebnissen besteht bei allen von uns untersuchten Paraproteinämien(N=8o) eine deutliche Verminderung von Transferrin.Diese Verminderung war gegenüber den Normwerten von BECKER(9) bei allen Paraproteinämien,gegenüber den von uns ermittelten Normwerten bei IgA-Paraproteinämie und BENCE-JONES-Plasmocytom statistisch signifikant. Coeruloplasmin war bei IgG-,IgA-und IgM-Paraproteinämien deutlich erhöht,bei BENCE-JONES-Plasmocytom hingegen erniedrigt(Tabel.15).RENTSCH(8o)bestimmte mit der radialen Immunodiffusionsmethode (Partigenplatten)den Transferrin - spiegel bei 52 Patienten mit Plasmocytom,4o mit Carcinom, 36 mit Lymphogranulomatose,16 mit chronischer Leukose und

fand bei allen diesen Krankheitszuständen eine Verminderung. Der Normmittelwert betrug 29o mg% $\pm$ 38.Dieser Befund ist nach seiner Ansicht so sicher und einheitlich,daß man bei einer Erhöhung des Transferrins bei einer klinisch gesicherten Neoplasie an eine zusätzliche Blutung denken sollte.

SANDOR(83) untersuchte den Coeruloplasminspiegel bei 18 Plasmocytom-und 34 Makroglobulinämiefällen,sowie 31 Neoplasien und fand ebenfalls eine deutliche Erhöhung.Der Mittelwert von Coeruloplasmin war nach seinen Untersuchungen am höchsten bei den Neoplasien und am niedrigsten bei den Makroglobulinämien.

SCHEIFFARTH(84) fand bei 3 γ-Myelomen eine Erhöhung von Coeruloplasmin auf das 3-fache der Norm.Die von uns festgestellte Verminderung des Coeruloplasmins bei BENCE-JONES-Plasmocytomen ist wahrscheinlich durch die bei diesen Patienten häufig anzutreffende Nierenerkrankung mit allgemeinem Eiweißverlustsyndrom zu erklären.Für diese Annahme sprechen die Befunde von THURAY(1o3) und STERNLIEB(95),die einen erniedrigten Coeruloplasminspiegel bei Patienten mit nephrotischem Syndrom fanden.

Bei allen von uns untersuchten Paraproteinämien war das α_2-Haptoglobin in Übereinstimmung mit Befunden von MÜLLER(67) deutlich erhöht.

Das Verhalten von α_2-Makroglobulin bei Paraproteinosen unterscheidet sich eindeutig von dem der übrigen Neoplasien.Wir, wie auch MÜLLER(67) und CLEVE(18) fanden einen erniedrigten α_2-Makroglobulinspiegel bei Paraproteinämien.Die Konzentration dieses Proteins ist nach Untersuchungen anderer Autoren bei den übrigen Neoplasien gegenüber der Norm erhöht(18,68). Die Konzentration des α_2-Makroglobulins hängt wahrscheinlich stark von gleichzeitig bestehenden Entzündungen ab.Diesbezüglich sei an die starke Streuung der Einzelwerte erinnert.

Das α_1-Antitrypsin,welches besonders bei akut entzündlichen Prozessen erhöht ist,war bei unseren Untersuchungen trotz großer Streuung der Einzelwerte,bei IgG-und IgM-Paraproteinämie gegenüber der von BECKER angegebenen Norm signifikant erniedrigt,bei IgA-Paraproteinämien jedoch signifikant erhöht.Die Befunde bei BENCE-JONES-Plasmocytom waren uneinheitlich.MÜLLER(67) konnte bei Untersuchung von 21 Patienten mit IgG-und 17 mit IgA-Plasmocytom eine Erhöhung des α_1-Antitrypsins feststellen.Die Erhöhung war jedoch nur bei IgA-Plasmocytomen gegenüber der Norm signifikant.Zwischen dem Verhalten des α_1-Antitrypsins bei IgG-und IgA-Paraproteinämie besteht sowohl nach unseren als auch nach den Ergebnissen von MÜLLER ein signifikanter Unterschied.Bei den übrigen Neoplasien ist der α_1-Antitrypsinspiegel anscheinend erhöht. (68,79).

Der β_{1A}-Globulinspiegel,welcher nach Untersuchungen von KLEMPERER(48) und MARGHESCU(64) mit der Aktivität des Gesamtkomplementes direkt korreliert,war bei Patienten mit Plasmocytom (N=6o) gegenüber der Norm signifikant erniedrigt, wenn auch die Streuung der Einzelwerte groß war.
Die Angaben in der Literatur(2,1o,12,2o,32,67,85)über den Komplement-bzw.β_{1A}-Globulinspiegel bei verschiedenen Krankheiten,einschließlich Hämoblastosen,sind zum Teil widersprüchlich.So konnte MÜLLER(67),entsprechend unseren Befunden,bei 2o IgG-und 15 IgA-Plasmocytomen eine Erniedrigung des Komplements feststellen.Dagegen stellte SCHEURLEN(85) eine signifikante Erhöhung fest;die angegebenen Normalwerte sind jedoch im Vergleich zu unseren und denen in der Literatur zu niedrig(72 mg%).AGOSTONI(2) untersuchte den β_{1A}-Gehalt bei verschiedenen Krankheitsgruppen.15 Patienten mit Paraproteinämie zeigten Werte zwischen 46 und 141 mg% bei einem Mittelwert von 98,o mg%; 2 Patienten mit Morbus HODGKIN und einer mit myeloischer Leukämie hatten hohe Werte.Eine Erniedrigung der Gesamtkomplementaktivität wie auch der Komplementaktivität von C_1,C_2 und C_3 wurde von GLOVSKY(32)

bei Morbus WALDENSTRÖM festgestellt.Dagegen zeigten unsere Patienten mit IgM-Paraproteinämie durchschnittlich erhöhte $ß_{1A}$-Konzentrationen(nicht signifikant).Nach Untersuchungen von BLÄKER(1o) hatten Patienten mit Morbus Waldenström(N=4) erniedrigte und Patienten mit Plasmocytom(N=7) normale bis erhöhte Komplementwerte.Die uneinheitlichen Angaben über den $ß_{1A}$-Globulinspiegel bei Plasmocytom und M.WALDENSTRÖM lassen sich zum Teil durch die geringe Zahl der untersuchten Seren erklären,außerdem spielt der aktuelle Zustand der Patienten in Bezug auf Infektionen und andere Komplikationen eine wesentliche Rolle.

7 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über ein verbessertes Auswerteverfahren der einfachen radialen Immunodiffusion,sowie über die quantitative Veränderungen von 9 Serumproteinen bei Paraproteinämien berichtet.Anhand der Auswertung von 458 Partigenplatten wird zur Präzision der Methode und den Fehlermöglichkeiten Stellung genommen.Die vorgestellte Auswertung (Messung der Präzipitate mit dem Meßmikroskop und Dunkelfeldadaptor,Berechnung der terminalen Präzipitationsfläche, Berechnung der linearen Regressionsgeraden und des Korrelationskoeffizienten,sowie die Ausführung der Berechnungen mit einem Tischkomputer)bietet folgende Vorteile :

1)Genaue Ablesung des Präzipitatdurchmesser auf zwei Stellen hinter dem Kommagenau(mm-Maßstab).

2)Die Ermittlung der Eichgeraden erfolgt weniger subjektiv als beim Zeichnen "von Auge".

3)Die Beurteilung der Verwendbarkeit der Eichgeraden wird durch Beachtung des Korrelationskoeffizienten und der Konzentrationsabweichung der Standards vom erwarteten Wert bei Verwendung der gemessenen Standarddurchmesser und Berechnung nach der Regressionsgeraden für die Eichgeraden aller Proteine objektiviert und vergleichbar;dabei sollte ein Korrelationskoeffizient von o,98 und größer gefordert werden.Je größer der Korrelationskoeffizient ist, umso weniger weichen die Standardpunkte von einer Geraden ab.

4)Die Auswertung mit Hilfe des Computers ist genauer,erfordert gegenüber dem graphischen Verfahren weniger Zeitaufwand und erspart umständliches Zeichnen.Außerdem erlaubt sie eine bessere Dokumentation und liefert für alle Proteine vergleichbare Parameter.

Nach unseren Erfahrungen sind mit dem beschriebenen Verfahren die genauesten und reproduzierbarsten Werte,bei bequemer Handhabung zu erreichen.

Bei der Prüfung der Genauigkeit der MANCINI-Methode ließ sich eine Gesamtstreuung (einschließlich Verdünnungsfehler) zwischen 3,8% (Transferrin) und 7,1% (IgG) feststellen. Aufgrund des Vergleichs der einzelnen Regressionsgeraden für die verschiedenen Serumproteine- direkt und unter Berücksichtigung der Chargennummer - muß für jede Partigenplatte eine eigene Standardgerade gefordert werden.
Für die Tripartigen-Platten zeigte sich eine gute Linearität der Standardpunkte und eine gute Übereinstimmung der von uns berechneten Regressionsgeraden mit der vom Hersteller mitgelieferten Eichgeraden,sodaß man für Routinebestimmungen durchaus mit nur einem Standard zur Kontroole auskommen kann.
Bei der Untersuchung der Immunoplates zeigte sich,daß die auf diesen Platten verwirklichte Auswertung in der Modifikation nach FAHEY der MANCINI-Methode durchaus ebenbürtig an Genauigkeit und ebenso für Kleinrechner programmierbar ist.Die Vorteile dieser Methode sind ein größerer Meßbereich und eine kürzere Diffusionszeit.
Die bei dem Vergleich der FAHEY-Methode auf Immunoplates mit der MANCINI-Methode auf Partigen-Platten gefundenen Unterschiede waren nicht methodisch bedingt,sondern auf nicht vergleichbare Konzentrationsangaben unterschiedlicher Art für die Standardseren beider Firmen zurückzuführen.

Für die Immunglobulinveränderungen bei Paraproteinämien läßt sich nach unseren Untersuchungen an 135 paraproteinämischen Seren folgendes feststellen :

1) Es besteht eine signifikante Verminderung der "normalen" polyclonalen Immunglobuline bei Patienten mit IgG-und IgA-Paraproteinämie sowie BENCE-JONES-Plasmocytom.Bei IgM-Paraproteinämien weist lediglich IgA eine solche Verminderung auf,die leichte Erniedrigung von IgG ist statistisch nicht signifikant.Bei nahezu allen paraproteinämischen Seren ist mindestens eines der Immunglobuline erniedrigt.Entsprechend war die Infektanfälligkeit bei Patienten mit Paraproteinämie gegenüber der Norm deutlich erhöht,wobei die Makroglobulin-

ämie WALDENSTRÖM eine geringere Infektfrequenz aufwies als das Plasmocytom.

2) Obwohl die Mittelwerte der "Normal"-Immunglobuline bei Patienten mit Infektanamnese deutlich niedriger lagen als bei Patienten ohne Infektanamnese, besteht zwischen dem Grad der Verminderung der polyclonalen Immunglobuline und der Häufung von Infektionen keine direkte Beziehung.

3) Zwischen dem Schwer-Kettentyp bei Plasmocytom und dem Grad der Verminderung der "normalen" Immunglobuline besteht kein Zusammenhang.

4) Zwischen dem Leichtkettentyp des Paraproteins und dem Grad der Beeinträchtigung der immunologischen Abwehrlage besteht keine Beziehung.

5) Zwischen der Konzentration des Paraproteins und der der "normalen" Immunglobuline besteht bei IgG- und IgA-Paraproteinämie lediglich eine schwache negative, bei der IgM-Paraproteinämie jedoch keine Korrelation.

Wir bestimmten bei 8o Patienten mit Paraproteinämie den Transferrin- und α_2-Haptoglobinspiegel, bei 82 den α_2-Makroglobulin-, bei 78 den β_{1A}-Globulin-, bei 71 den Coeruloplasmin- und bei 6o Patienten des α_1-Antitrypsinspiegel im Serum. Nach unseren Untersuchungen ist Transferrin und α_2-Makroglobulin bei allen Paraproteingruppen gegenüber der Norm erniedrigt, α_2-Haptoglobin erhöht. Coeruloplasmin zeigt bei allen Paraproteinämien mit Ausnahme der BENCE-JONES-Plasmocytome eine Erhöhung. Das Verhalten des β_{1A}-Globulins und α_1-Antitrypsins ist bei den verschiedenen Paraproteinämiegruppen unterschiedlich.

8 L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

1) ADHAM,N.F.,P.WILDING,J.MEHL a. B.J.HAVERBACK:
α_2-macroglobulin levels in human serum.
I.Effect of sex and estrogen.
II.The role of α_2-macroglobulin as a carrier protein for insulin.
J.Lab.clin.Med. 71: 271 (1968)

2) AGOSTONI,A.,C.VERGANI,R.S.STABILINI:
Immunochemical quantitation of serum β_{1A}-globulin in health and disease.
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 6: 446 (1968)

3) ALLANSMITH,M. a. S.CHANDOR:
Asymptomatic monoclonal IgA-hypergammaglobulinemia.
Amer.J.Med. 41: 486 (1966)

4) ALLISON,A.C.:
Haptoglobins.
Blut 5: 2o1 (1959)

5) AUGENER,W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen.
H.Peeters(Ed.),Proc.XIIth Colloq.Protides Biolog. Fluids,Brügge 1964,Elsevier Amsterdam 1965,S.363

6) BARANDUN,S.,H.COTTIER,A.HÄSSIG,G.RIVA:
Das Antikörpermangelsyndrom.
Benno Schwabe & Co.,Basel 1959

7) BARTH,W.F.,R.D.WOCHNER,T.A.WALDMANN,J.L.FAHEY:
Metabolism of human Gamma-macroglobulin.
J.clin.Invest. 43: 1o36 (1964)

8) BECKER,W.:
Quantitative immunologische Bestimmungen von Plasmaproteinen durch Elektrophorese in antiserumhaltigenAgarosegeln.
Klin.Wschr. 45: 389 (1967)

9) BECKER,W.,W.RAPP,H.G.SCHWICK,K.STÖRIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation.
z.klin.Chem. 6: 113 (1968)

1o) BLÄKER,F.,K.FISCHER u.P.WITTE:
Quantitative Komplementanalysen(C'3)mit der radialen Immunodiffusion bei Erkrankungen mit gestörter Immunitätslage.
Dtsch.med.Wschr. 94: 1978)1969)

11) BOZHKOV,B.,N.POPOVA,I.DRAGONOV:
Untersuchungen der Aktivitäten des Coeruloplasmin,der SGOT,der SGPT und der Cholinesterase bei manchen Neoplasmaformen.
Z.Krebsforsch. 72: 72 (1969)

12) BRÜCKEL,K.W.,H.E.SCHULTZE u.G.SCHWICK:
Das Properdin-Komplement-System bei verschiedenen Krankheiten.
Dtsch.med.Wschr. 82: 1898 (1957)

13) BRUTON,O.C.:
Agammaglobulinemia.
Pediatrics 9: 722 (1952)

14) CHANDOR,S.,M.ALLANSMITH a. B.WYMER:
Application of the Dmg Diameter method.For measuring serum immunoglobulin levels.
Fed.Proc. 24: 5o2 (1965)

15) CHODIRKER,W.B.,T.B.TOMASI:
Gamma-globulins: Quantitative relationships in human serum and novascular fluids.
Science 142: 1o8o (1963)

16) CLEVE,H.,T.BEHREND:
Quantitative immunologische Bestimmungen des sauren α_1-Glykoproteins und des α_1-Antitrypsins bei Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus.
z.Rheumaforseh. 25: 278 (1966)

17) CLEVE,H.,T.BEHREND:
Quantitative immunologische Bestimmung von saurem α_1-Glykoprotein und α_1-Antitrypsin;Serumkonzentrationen bei gesunden Blutspendern.
Klin.Wschr. 44: 1256 (1966)

18) CLEVE,H.,G.STROHMEYER:
Quantitative Variationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen Prozessen;Bestimmung von saurem α_1-Glykoprotein,Gc und α_2-Makroglobulin mit der radialen Immundiffusion.
Klin.Wschr. 45: 1o53 (1967)

19) COHNEN,G.,M.WERNER,O.ARNOLD:
Quantitativ vergleichende Untersuchungen spezifischer Proteine und des papierelektrophoretischen Musters.
Verh.dtsch.Gs.Inn.Med. 73: 817 (1967)

2o) COOPER,N.R. a. B.J.FOGEL:
Komplement in normal and disease process.
J.Pediat. 7o: 982 (1967)

21) Documenta Geigy,Wissenschaftliche Tabellen(1968)

22) FAHEY,J.L.:
Antibodies and immunglobulins.II.Normal development and changes in disease.
Jama 194: 255 (1965)

23) FAHEY,J.L.,E.M.McKELVEY:
Quantitative determination of serum immunglobulins in antibody agar plates.
J.Immunol. 94:84 (1965)

24) FAHEY,J.L.,M.E.LAWRENCE:
Quantitative determination of 6,6S -gamma-globulins, β_{2A}-globulins and γ_1-macroglobulins in human serum.
J.Immunol. 91: 597 (1963)

25) FAHEY,J.L.,R.SCOGGINS,J.P.UTZ,C.P.SZWED:
Infection,antibody response and gamma-globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia.
Amer.J.Med. 35: 698 (1963)

26) FATEH-MOGHADAM,A.,R.LAMERZ:
Immunelektrophorese,Grundlagen-Methodik-Bewertung.
Med.Lab. 22: 219 und 259 (1969)

27) GABL,F.,H.HUBER:
Zur immunologischen Mikrobestimmung des Haptoglobins.
Wien.klin.Wschr. 77: 1o37 (1965)

28) GANROT,P.O.,B.SCHERSTEN:
Serum α_2-Makroglobulin concentration and its variation with age and sex.
Clin.chim.Acta(Amst.) 15: 113 (1967)

29) GLEICHMANN,E. u.H.DEICHER:
Differenzierung der Hypergammaglobulinämie bei entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin.Wschr. 45: 684 (1967)

3o) GLEICHMANN,E. u. H.DEICHER:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten.I.Normalwerte und Untersuchungen im Verlauf der akuten Hepatitis.
Klin.Wschr. 46: 171 (1968)

31) GLENCHUR,H.,H.H.ZINNEMANN,W.H.HALL:
A review of 51 cases of multiple myeloma.
Arch.int.Med. 1o3: 173 (1959)

32) GLOVSKY,M.,H.H.FUDENBERG:
Reduced complement activity in sera of patients with Waldenströms Macroglobulinemia.
J.Immunol. 1o4: 1o72 (197o)

33) GOOD,R.A.,W.D.KELLY,J.RÖTSTEIN,R.L.VARCO:
Immunological deficiency diseases.
Progr.Allergy 6: 187 (1962) S.Karger,New York

34) GRABAR,P.,C.A.WILLIAMS:
Méthode permettant l´étude conjugée des propriétés electrophorétiques et immunochemiques d´un mélange des proteins.Application au sérum sanguin.
Biochim.Biophys.Acta 1o: 193 (1953)

35) GRASSMANN,W.,K.HANNIG,M.KNEDEL:
Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier.
Dtsch.med.Wschr. 76: 333 (1951)

36) GROSSMANN,H.D.,K.HOHNSTOCK u.L.WANNAGAT:
Quantitative Verteilung der Immunglobuline bei Leber-erkrankungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 73: 237 (1967)

37) HAFERKAMP,O.,D.SCHLETTWEIN-GSELL,H.G.SCHWICK,K.STÖRIKO:
Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper.
Klin.Wschr. 44: 725 (1966)

38) HAFERKAMP,O.,D.SCHLETTWEIN-GSELL,H.G.SCHWICK,G.STÖRIKO:
Serum protein in an aging population with particular reference to evaluation of immune globulins and antibodies.
Gerontologia 12: 3o (1966)

39) HAWORTH,J.C.,M.NORRIS,L.DILLING:
A study of the immunoglobulins in premature infants.
Arch.Dis.Child 4o: 243 (1965)

4o) HITZIG,W.H.:
Zur Laboratoriumsdiagnose des Antikörpermangelsyndroms.
Dtsch.med.Wschr. 9o: 1721 (1965)

41) IMHOF,J.W.,H.BAARS,MC.VERLOOP:
Various clinical and hematological aspects in seven cases of macroglobulinemia of Waldenström.
Transactions of the VIth Congr.Europ.Soc.Hematol.,Copenhagen,1957.Part II. Basel S.Karger (1958)

42) JENSEN,K.B.:
Immunochemical determination of serum concentrations of albumin,IgG and IgM.
Proc. 14th Coll.Protides biol.Fluids 677 (1967)
Brügge 1966

43) KANZOW,U.,W.ROSENKRANZ:
Immunglobuline bei Gesunden und Patienten mit einer Paraproteinämie.
Klin.Wschr. 45: 1o37 (1967)

44) KEIMOWITZ,R.I.:
Immunglobulins in normal human tracheobronchal washings. A qualitative and quantitative study.
J.Lab.clin.Med. 63: 54 (1964)

45) KETTNER,W.:
Klinischer Beitrag zum Krankheitsbild des Plasmocytoms.
Das Deutsche Gesundheitswesen 23: 2401 (1968)

46) KILLMANN,S.A.,D.E.
Recurrent pneumonia in multiple myeloma due to acquired functional hypo-gammaglobulinemia.
Dan.Med.Bull. 4: 153 (1957)

47) KIRPATRICK,Ch. u. R.SCHIMKE:
Paternal immunoglobulin abnormalities in congenital hypogammaglobulinemia.
J.Amer.med.Ass. 200: 105 (1967)

48) KLEMPERER,M.R.,S.P.GOTOFF,Ch.A.ALPEZ,A.S.LEVIN a.F.S.ROSEN:
Estimation of the serum ßIC-globulin-concentration:Its relation to the serum hemolytic complement titer.
Pediatrics 35: 765 (1965)

49) KLUTHE,R.,H.HEIMPEL u.H.SCHUBOTHE:
Die Bedeutung der quantitativen Haptoglobulinbestimmung in der Diagnostik hämolytischer Erkrankungen.
Dtsch.med.Wschr. 89: 785 (1964)

50) KLUTHE,R.,N.KLEINE,U.HAGEMANN:
Bestimmungen des α_2-Makroglobulinumsatzes beim Menschen.
Experientia (Basel) 22: 385 (1966)

51) KOCH,Fr.,H.G.SCHWICK u.K.STÖRIKO:
α_1-Antitrypsinbestimmungen im Serum bei Patienten mit Mucoviscidose.
Klin.Wschr. 43: 1120 (1965)

52) KORINEK,J.:
Immunochemische Bestimmung des Serum-Transferrin bei Blutspendern.
Vnitrni Lekarstvi 13: 270 (1967)

53) LAMERZ,R.,A.FATEH-MOGHADAM,M.KNEDEL:
Vortrag:Arbeitsgemeinschaft der Laboratoriumsärzte, Deutschland 1970.
Ergebn.Lab.Med. 1971

54) LAMERZ,R.,A.FATEH-MOGHADAM,M.KNEDEL u.B.BAUER:
Zur Methodik der quantitativen Bestimmung von Serumproteinen mit dem radialen Immunodiffusionstest.
im Druck in:ENGLHARDT/LOMMEL :Methodische Fortschritte im klinischen Laboratorium-Proteine,Proteide;Verlag Chemie,Weinheim.

55) LAMERZ,R.,A.FATEH-MOGHADAM,M.KNEDEL u.B.BAUER:
Verhalten der Serumproteine bei Paraproteinämien.
Vortrag:77.Tagung der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin,Wiesbaden 1971

56) LAURELL,C.B.:
Metal-binding plasma proteins and cation transport.
In:F.W.Putnam"The plasma proteins",I.Acad.Press New York and London(1960)

57) LAWRENCE CONE,J.W.UHR:
Immunological deficiency disorders associated with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma.
J.clin.Invest. 43: 2241 (1964)

58) LAWSON,H.A.,C.A.STUART,A.M.PAUL,A.M.PHILIPS:
Observations of the antibody content of the blood in patients with multiple myeloma.
New Engl.J.Med. 252: 13 (1955)

59) LEE,F.I.:
Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease.
Lancet II: 1043 (1965)

60) LIPPINCOTT,S.W.,S.KORMAN,C.FONG,E.STICKLEY,W.WOLINS, W.L.HUGHES:
Turnover of labeled normal gamma globulin in multiple myeloma.
J.Clin.Invest. 39: 565 (1960)

61) LOGRIPPO,A.,H.HAYASHI,N.SHARPLESS,B.WOLFRAM,R.JASLOW:
Effect of infectious hepatitis on the immunoglobulins in mentally retarded children.
J.Amer.med.Ass. 195: 939 (1966)

62) MANCINI,G.,A.O.CARBONARA,J.F.HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2: 235 (1965)

63) MANCINI,G.,P.VAERMAN,A.O.CARBONARA,J.F.HEREMANS:
A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins.
Protides of biological fluids (1963)
Elsevier Publication Co. 11: 370 (1964)

64) MARGHESCU,S.:
Über die quantitative Bestimmung des Komplements mittels Immundiffusion.
Klin.Wschr. 46: 991 (1968)

65) MARKS,J.:
Antibody formation in myelomatosis.
J.clin.Path. 6: 62 (1953)

66) MONDORF,A.W.,G.MACKENRODT,E.HALBERSTADT:
Coeruloplasmin.
I.Die Biochemie des Coeruloplasmins.
II.Der Einfluß von Oestrogen auf den Coeruloplasmingehalt des Serums.
Klin.Wschr.49: 61 (1971)

67) MÜLLER,H.E.:
Quantitative immunologische Bestimmungen,Gelfiltrationsanalysen und Immunelektrophoresen bei Paraproteinosen.
Z.Immunforschung 133: 357 (1967)

68) MÜLLER,H.E.,I.MÜLLER von VOIGT:
Quantitative immunologische Bestimmungen der Serumproteine bei verschiedenen Krankheitszuständen.
Dtsch.med.Wschr. 93: 216 (1968)

69) MÜLLER,H.,R.KLUTHE:
Das Verhalten verschiedener α_2-Globuline bei Diabetes mellitus.
Med.Klinik 66: 522 (1971)

7o) NORBERG,R.:
The immunglobulin content of normal serum.
Acta med.Scand. 181: 485 (1967)

71) NYMAN,M.:
Serum haptoglobin,methodical and clinical studies.
Scand.J.clin.Lab.Invest.(Suppl.)2: 39 (1959)

72) OUDIN,J.:
Méthode d´analyse immunochimique par precipitation specifique en milieu gélific.
C.R.Acad.Sci.(Paris) 222: 115 (1946)

73) PACHTER,M.R.,G.HAVEY:
Antibody deficiency in macroglobulinemia.
Amer.J.clin.Path. 37: 248 (1962)

74) PATAKFALVI,A.,R.BACKHAUSZ:
Neuere Anschauungen bezüglich der Diagnose und der Therapie des Plasmocytoms.
Acta med.Acad.Sci.Hungar. 24(1-2): 67 (1967)

75) PINEDA,E.P.,H.A.RAVIN a. A.M.RUTENBERG:
Serum coeruloplasmin:Observations in patients with cancer obstructive jandice and other diseases.
Gastroenterology 43: 266 (1962)

76) PORGES,R.F.:
A method for demonstrating secondary agammaglobulinemia in patients with multiple myeloma,using paper electrophoresis.
J.Lab.clin.Med. 47: 96o (1956)

77) REEZINK-BRONGERS,E.E.,H.K.PRINS u.H.W.KRIJNEN:
Haptoglobin and increased haemolysis.
Vox.sang. 7: 619 (1962)

78) RENTSCH,I.:
Gamma-D-Plasmocytom.
Med.Welt 2o: 13o4 (1968)

79) RENTSCH,I.:
Quantitative Serumproteinbestimmungen.
Med.Welt 2o: 1779 (1969)

8o) RENTSCH,I.:
Quantitative immunologische Transferrinbestimmung.
Klin.Wschr. 47: 433 (1969)

81) SACHS,L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Vlg. 1968,Heidelberg,New-York

82) SANDOR,G.,L.MARTIN,P.MATTERN,C.ORLEY,B.SUREAU,J.BERROD et R.MARTIN:
Immunserum correspondant a des composnats protéidiques individuels du sérum humain.Leur apllication a l´immunochimie quantitative par la méthode de diffusion radiable II.Résultats obtenus sur une grande échelle en pathologie humaine.
Ann.Inst.Pasteur 113: 569 (1967)

83) SANDOR,G.,B.Sureau,L.MARTIN,C.ORLEY,J.BERROD et R.MARTIN:
Immunochimie quantitative appliqué àlarge échelle aux -α- et ß-globulines.
Bull.Acad.Med. 151: 21o (1967)

84) SCHEIFFARTH,F.,H.GÖTZ u.F.CZAGANY:
Zur quantitativen Bestimmung der Couruloplasminkonzentration im Serum.Unter besonderer Berücksichtigung von Leberparenchymerkrankungen und malignen Prozessen.
Med.Welt 1449 (1961)

85) SCHEURLEN,P.G.:
Immunglobuline und $ß_{1A}$-Globulin (C´3a) bei Paraproteinämien.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 73: 824 (1967)

86) SCHMIDT,P.M. et HOFSTETTER:
La gamma-M-globuline dans l´hépatite virale.
Schweiz.med.Wschr. 98: 184 (1968)

87) SCHUHMACHER,K. u. M.KESSLER:
Quantitative Bestimmung von Serumproteinen durch radiale Immunodiffusion.
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 6: 193 (1968)

88) SCHULTZE,H.E.,G.SCHWICK:
Quantitative immunologische Bestimmung der Plasmaproteine.
Behringwerke Mitt. 35: 57 (1958)

89) SCHULTZE,H.E.,K.STÖRIKO:
Ergebnisse der quntitativen immunologischen Bestimmung von Human-Plasmaproteinen.
Proc.1oth Congr.Europ.Soc.Haemat.,Strasbourg 1965,p.899

9o) SCHUMACHER,G.,H.D.SCHLUMBERGER:
Eigenschaften,Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin.
Klin.Wschr. 4o: 67 (1962)

91) SCHWICK,H.G.,W.BECKER:
Humoral antibodies in older Humans.
Bayer.Symp.I."Current problems in immunology".
Springer Vlg.Berlin-Heidelberg-New-York,p.253(1969)

92) SHINTON,N.K.,R.W.RICHARDSON a.I.D.F.WILLIAMS:
Diagnostic value of serum haptoglobin.
J.clin.Path. 18: 114 (1965)

93) SNAPPER,I.,L.B.TURNER,H.L.MOSCOVITZ:
Multiple myeloma.
Grune & Stratten,New York,1953

94) SOLOMON,A.,T.A.WALDMANN,J.L.FAHEY:
Metabolism of normal 6,6 S gamma globulin in normal subjects and in patients with macroglobulinemia and multiple myeloma.
J.Lab.clin.Med. 62: 1 (1963)

95) STERNLIEB,I. u. I.H.SCHEINBERG:
Coeruloplasmin in health and disease.
Amer.N.Y.Acad.Sci. 94: 71 (1961)

96) STIEHM,E.R. a. H.H.FUDENBERG:
Clinical and immunologic features of dysgammaglobulinemia type I.Repaort ofacase diagnosed in the first year of life.
Amer.J.Med. 4o: 8o5 (1966)

97) STOELINGA,G.,P.van MUNSTER,J.P.SLOOF:
Antibody deficiency syndrome and autoimmune hemolytic anemia in a boy with isolated IgM-deficiency dysimmunglobulinemiatype 5.
Acta Paed.Scand. 58: 352 (1969)

98) STÖRIKO,K.:
Normal values for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion.
Blut 16: 1oo (1968)

99) STÖRIKO,K.,G.SCHWICK:
Die quantitative immunologische Bestimmung des α_1-Antitrypsin im menschlichen Serum.
Protides biol.Fluids 11: 41 (1964)

1oo) TISELIUS,A.,E.A.KABAT:
An elektrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations.
J.exp.Med. 69: 119 (1939)

1o1) TOMASI,T.B.,W.A.TISDALE:
Serum gamma-globulins in acute and chronic liver diseases.
Nature 2o1: 834 (1964)

1o2) TRENCKMANN,H.:
Agammaglobulinämie bei Beta-Plasmocytom.
Acta haemat. 14: 25o (1955)

1o3) TURAY,P.,J.KISS,I.SZORADY u. M.BERNATZKY:
Untersuchungen über die Coeruloplasminaktivität im Säuglings-und Kindesalter.
Mschr.Kinderheilk. 111: 4o3 (1963)

1o4) VAUGHN,J.,S.S.RAPHAEL:
Case of multiple myeloma complicated by agranulocytosis.
Brit.med.J. 1: 27 (1956)

1o5) VEYS,E.M.,H.E.CLAESSENS:
Serum levels of IgG,IgM and IgA in rheumatoid arthritis.
Ann.rheum.Dis. 27: 431 (1968)

1o6) WALDENSTRÖM,J.:
Abnormal proteins in myeloma.
Advanc.intern.Med. 5: 398 (1952)

1o7) WALDMANN,K. u. P.J.SCHWAB:
IgG(7S Gammaglobulin)metabolism in hypogammaglobulinemia: Studies in patients with defective gamma globulin synthesis, Gastrointestinal protein loss or both.
J.clin.Invest. 44: 1523 (1965)

1o8) WASASTJERNA,C.,P.E.EKELUND:
The serum immunoglobulin and β_{1C}/β_{1A}globulin levels in rheumatoid arthritis.
Acta med.Scand. 186: 469 (1969)

1o9) WILDING,P.,N.F.ADHAM,J.W.MEHL,B.J.HAVERBACK:
α_2-macroglobulin concentrations in human serum.
Nature(Lond.) 214: 1226 (1967)

11o) WINTERHOFF,D. u. R.KRAMANN:
Immunglobuline IgG,IgA und IgM im Serum von Schwangeren.
Klin.Wschr. 48: 199 (197o)

111) WOCHNER,R.D.,G.DREWS,W.STOBER a. T.A.WALDMANN:
Accelerated brackdown of immunoglobulin G(IgG) and myotonic dystrophy:A heriditary error of immunoglobulin catabolism.
J.clin.Invest. 45: 321 (1966)

112) WOLLHEIM,F.A. a. R.C.WILLIAMS:
Immunoglobulin studies in six kindreds of patients with adult hypogammaglobulinemia.
J.Lab.clin.Med. 66: 433 (1965)

113) ZAWADZKI,Z.A.,G.A.EDWARDS:
M-components in immunoproliferative disorders.
Amer.J.clin.Path. 48: 418 (1967)

114) ZINNEMANN,H.H.,W.H.HALL:
Recurrent pneumonia in multiple myeloma and some observations on immunologic response.
Ann.intern.Med. 41: 1152 (1954)

Herrn Prof.Dr.H.Schwiegk und Herrn Priv.Doz.Dr. A.Fateh-Moghadam möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Gewährung eines Laborplatzes in der Klinik danken.
Für die Befunde über die Leichtkettenzugehörigkeit und die Beweglichkeit der Paraproteine,für die grosszügige Hilfe und die vielen Anregungen danke ich ganz besonders herzlich Herrn Priv.Doz. Dr.A.Fateh-Moghadam.
Herrn Dr.R.Lamerz möchte ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

L E B E N S L A U F

Am 20.Januar 1947 wurde ich, Berthold Bauer, als Sohn des damaligen Oberpostrates Dipl.-Ing. Johann Bauer und seiner Ehefrau Elise, geb. Wendt, in München geboren.

Vom September 1953 bis zum Juli 1957 besuchte ich die Volksschule an der Boschetsriederstrasse in München. Anschliessend trat ich in das Neue Realgymnasium (späteres Albert-Einstein-Gymnasium) in München ein, an dem ich am 19.7.1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München. Nach einem 11-semestrigen Studium habe ich am 13.6.1972 die ärztliche Prüfung mit dem Gesamturteil sehr gut bestanden und am 23.6,1972 vom Bayerischen Staatsministerium des Inneren die Berechtigung zur Betätigung als Medizinalassistent erhalten.